FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE 1977 - N° 20

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE MALADIE DE HODGKIN RÉVÉLÉE PAR UN SYNDROME D'EVANS ET COMPLIQUÉE DE MÉNINGITE RÉCIDIVANTE

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 24 Février 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par **Jean-Paul RADEMAKERS**

né le 30 Avril 1949 à LANGRES (Haute-Marne)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE 1977 - N°

A PROPOS D'UNE OBSERVATION DE MALADIE DE HODGKIN RÉVÉLÉE PAR UN SYNDROME D'EVANS ET COMPLIQUÉE DE MÉNINGITE RÉCIDIVANTE

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 24 Février 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par **Jean-Paul RADEMAKERS**

né le 30 Avril 1949 à LANGRES (Haute-Marne)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur Honoraire
M. F. BARON : Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT : Professeur Honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et Organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : P. PADIEU

Biophysique : P. GAILLIARD

Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire

Clinique Chirurgicale : H. VIARD

Clinique Médicale : P. CORTET

Clinique Gynécologique et Obstétricale : J. JAHIER

Clinique Médicale infantile : M. ALISON

Clinique Neuro-Psychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - Gastro-Entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRES

Biochimie : J. DEDREUX

Carcinologie : J. GUERRIN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Bactériologie, Virologie : A. KAZMIERCZAK

Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID

Gynécologie et Obstétrique : J. SALASC
J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME

Mathématiques, Statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : D. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Psychiatrie : P. TRAPET

Radiologie, Radiodiagnostic : M. WEILLER
D. BINNERT

Radiologie, Radiothérapie : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

AGREGES LIBRES

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

PRESIDENT : Professeur F. DESTAING

MEMBRES : Professeur R. MICHIELS

Professeur P. AUPECLE

Professeur J. GUERRIN

A MES PARENTS,

A TOUS LES MIENS,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. DESTAING

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueuse gratitude et le témoignage de notre profond respect pour la bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MICHIELS

Nous le remercions d'avoir accepté de juger cette thèse et d'avoir bien voulu mettre à notre disposition, les documents du Laboratoire d'Anatomie Pathologique.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. AUPECLE

Qu'il trouve ici l'hommage de notre
respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUERRIN

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements pour l'aide qu'il nous a apportée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SERGE VANCINA

Nous le remercions pour l'aide précieuse qu'il nous a apporté dans la réalisation de ce travail.

INTRODUCTION

Chez un homme de 29 ans, une maladie de Hodgkin a été découverte à la suite d'une splénectomie pratiquée pour un syndrôme d'Evans, associant une anémie hémolytique avec test de Coombs direct positif et un purpura thrombopénique.

Ce malade a présenté en outre durant l'évolution de la maladie trois méningites purulentes dont deux s'accompagnaient d'une septicémie.

L'association rare du syndrôme d'Evans et de la maladie de Hodgkin ainsi que celle, troublante, de cette même maladie et de méningites récidivantes, ont incité nos maîtres (Prs F. Destaing et J. Guerrin) à nous proposer l'étude de ce cas comme sujet de thèse.

Après l'exposé de notre observation, nous présenterons les cas semblables retrouvés dans la Littérature.

Nous étudierons ensuite les rapports entre ce syndrôme hématologique particulier (rare mais classique) et la maladie de Hodgkin en s'aidant des notions fournies par l'étude des associations syndrôme d'Evans - lymphomes non hodgkiniens.

Nous verrons enfin les problèmes posés par la survenue de multiples complications infectieuses majeures, septicémies associées ou non à des méningites récidivantes, chez un sujet porteur d'une maladie de Hodgkin.

M A T E R I E L

D ' E T U D E

OBSERVATION

PERSONNELLE

Monsieur BER... âgé de 29 ans, est adressé dans le Service des Contagieux du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon (Dr R. Soichot), le 17 Octobre 1973, pour un purpura avec arthralgies. (Dossier N°75 - 133)

Ce malade, aux antécédents personnels chargés, a déjà présenté deux méningites cérébro-spinales :

- La première en 1964, lors de son service militaire.
- La deuxième en Mars 1972.

Il faut noter qu'en Février 1971, monsieur BER... avait subi une ponction traumatisante des sinus frontaux pour sinusite.

Depuis fin Juillet 1973, le malade se plaignait de "maux de gorge" et était traité au BACTRIM* par son médecin pour une "pansinusite subaiguë".

Peu après, surviennent :

- Des épistaxis, d'abord épisodiques, à l'effort lorsqu'il se mouche, puis de plus en plus fréquentes et abondantes pour devenir quasi spontanées peu de temps avant son hospitalisation.
- Des gingivorragies, présentant les mêmes caractères d'aggravation progressive que les épistaxis.
- Enfin, le 16 Octobre 1973, il apparaît de multiples pétéchies sur les deux membres inférieurs.
- En somme, ce tableau évoque un purpura thrombopénique malgré les myalgies et les arthralgies, au niveau des mollets et des chevilles, dont le malade se plaint depuis début Octobre.
- Parallèlement, il n'existe pas de signes d'atteinte de l'état général, tels que asthénie, anorexie, amaigrissement, pas de fièvre ni de prurit. Pourtant, une certaine pâleur avait été remarquée depuis trois ou quatre mois par l'entourage.

- L'examen confirme le purpura qui prédomine aux membres inférieurs mais également est présent, moins intense, sur tout le corps. Il existe en outre quelques "grains de cassis" sur la muqueuse endo-buccale.

  Il fait aussi découvrir une très volumineuse splénomégalie : la rate ferme, non douloureuse, dépasse le rebord costal de 9 à 10 cm.

  On note également l'existence d'une adénopathie axillaire gauche, dure, mobile, non douloureuse, d'un demi-centimètre de diamètre.

  Le reste de l'examen est normal : pas de douleurs abdominales, pas d'autres manifestations hémorragiques tant digestives qu'urinaires. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale, pouls à 80, tension artérielle à 12/8.

- Les examens biologiques pratiqués à l'entrée montrent :

  . Une pancytopénie avec :

  + Globules rouges = 3 700 000/mm3
  + Hémoglobine = 9,7 g/100 ml
  + Globules blancs = 2 000/mm3 (76 % de polynucléaires neutrophiles - 21 % de lymphocytes - 3 % de monocytes).
  + Plaquettes = 8 000/mm3.

  . Une vitesse de sédimentation à la première heure de 2 mm et à la deuxième heure de 5 mm, malgré l'anémie, mais avec un fibrinogène à 2 g pour 1000.

  . Un taux de prothrombine à 100 %.
  . Une bilirubine conjuguée à 0 mg pour 1 000, non conjuguée inférieure à 5 mg pour 1 000.
  . Un fer sérique à 46 µg/100 ml.
  . Le médullogramme révèle une "moëlle riche avec blocage de maturation de la lignée mégacaryocytaire et léger retard de maturation de la série granuleuse, sans cellules anormales".

  (Laboratoire d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon - Pr A. Duzer).

Dans les jours qui suivent l'hospitalisation, le purpura disparaît spontanément, alors que la rate augmente de volume, atteignant l'épine iliaque antéro-supérieure gauche en bas et dépassant l'ombilic en-dedans. De plus, il apparaît rapidement des adénopathies axillaires bilatérales s'ajoutant à celle déjà trouvée à l'entrée et de mêmes caractères.

Parallèlement, la biologie s'enrichit :

- Le test de Coombs direct est positif (toujours sans signes cliniques ni biologiques d'hémolyse).
- La formule sanguine montre la présence de 3 à 4 % de monocytes hyperbasophiles et d'une réticulocytose à 4,8 % (187 000/mm3).
- Enfin, l'électrophorèse des protéines révèle une hypogammaglobulinémie à 8 % et une alpha-2-globuline à 10 %.

Le tableau est donc celui d'une anémie hémolytique associée à un purpura thrombopénique avec hypertrophie spléno-ganglionnaire comme le montrent les radiographies pulmonaires puis les tomographies de Frain, qui découvrent des adénopathies latéro-trachéales droites et très probablement intertrachéobronchiques.

Le 26 Octobre 1973, après transfusion de 2 unités de sang frais et de 6 unités de plaquettes fournies par le Centre de Transfusion Sanguine de Dijon, on peut biopsier un ganglion axillaire droit apparu récemment.

Examen anatomo-pathologique N° S 7 553 (Laboratoire d'Anatomie pathologique. Pr R. Michiels).

" I. GANGLION LYMPHATIQUE.

Le prélèvement comprend deux ganglions lymphatiques subissant une involution adipeuse partielle.
Dans les zones où le parenchyme lymphoïde persiste, il apparaît remanié par un granulome assez diffus formé essentiellement d'éléments lympho-histiocytaires intriqués à de rares plasmocytes.
Au sein de ce granulome, s'observent en outre quelques cellules réticulaires dystrophiques avec un noyau légèrement encoché, parfois muni d'un petit nucléole.
Il faut noter toutefois qu'aucune véritable cellule de Sternberg n'a été aperçue.

L'ensemble est irrigué par de très nombreux capillaires sanguins à l'endothélium très turgescent.

Le tableau lésionnel ainsi défini n'est donc pas spécifique et ne permet pas de poser un diagnostic précis.
Il peut cependant correspondre à un stade prémonitoire non encore caractéristique d'une hémo ou d'une lymphogranulopathie maligne.

II. APPOSITION DES TRANCHES DE SECTION :

Le matériel est uniquement constitué par des nappes de globules rouges".

L'hypothèse d'un syndrôme d'Evans soulevée, les recherches étiologiques permettent d'éliminer :

- Une mononucléose infectieuse (séro-diagnostic de Paul et Bunnell : négatif).
- Une leucose aiguë : le médullogramme n'est pas en faveur d'une telle hémopathie.
- Un lupus érythémateux disséminé : les recherches de cellules L.E. et d'anticorps anti-nucléaires sont négatives.

Il reste à discuter :

- Une maladie de Hodgkin dont le début peut se faire, rarement, sur un mode aigu, ce qui cadrerait avec la clinique et la biologie en se heurtant toutefois à l'absence de syndrôme inflammatoire : vitesse de sédimentation normale, alpha-2-globuline normale, fibrinogène normal.
- Un lymphosarcome ganglionnaire et splénique.
- Une leucémie lymphoïde chronique à forme de "lymphome splénique aleucémique" ou un lymphome nodulaire de la rate, mais ces deux affections surviennent chez des sujets bien plus âgés.
- Enfin, une tuberculose splénique ne peut être formellement éliminée malgré une intra-dermo-réaction et les bacilloscopies négatives.

En somme, ce malade de 29 ans, aux antécédents de méningites cérébro-spinales, présente une anémie hémolytique à auto-anticorps, un purpura thrombopénique et une leucopénie. Il s'y associe une splénomégalie et des adénopathies axillaires et médiastinales.

La biologie montre en outre une hypogammaglobulinémie et une hyposidérémie.

Le 5 Novembre 1973, après consultation auprès du Pr J. Guerrin et du Pr A. Duzer, devant l'état général qui s'aggrave et des constantes sanguines qui se dégradent (globules rouges = 3 000 000/mm3, globules blancs = 1 600/mm3, plaquettes : 5 000/mm3) on décide d'instituer une corticothérapie dans l'espoir de corriger les altérations hématologiques et de permettre une splénectomie.

Le malade reçoit donc 80 mg de Solupred* /jour.

Cette corticothérapie, bien supportée, semble efficace, au moins sur l'anémie et la leucopénie :
Après trois semaines de traitement, les globules rouges sont à 4 900 000/mm3 avec 13 grammes/100 ml d'hémoglobine.
Les globules blancs sont à 3 900/mm3 mais les plaquettes restent très basses (14 000/mm3).

De plus, le test de Coombs se négative le 25 Novembre 1973, alors qu'il apparaît pour la première fois une éosinophilie sanguine à 6 %.

Tandis qu'on commence à diminuer progressivement les doses de corticoïdes plusieurs immunoélectrophorèses des protéines sériques confirment l'hypogammaglobulinémie, portant sur les trois types d'immunoglobulines :

- IgG = 200 mg/100 ml (normale = 800 à 1 800 mg/100 ml).
- IgA = 34 mg/100 ml (normale = 90 à 450 mg/100 ml).
- IgM = 30 mg/100 ml (normale = 60 à 250 mg/100 ml).

(L'alpha-2-céruplasmine, la fraction C_3 du complément, la bêta-sidérophiline et l'alpha-2-macroglobuline sont normales).

Le médullogramme du 4 Décembre 1973 montre :

"Une moëlle riche avec réaction érythroblastique assez importante et légère infiltration lymphocytaire.
Les mégacaryocytes sont en pourcentage normal et on n'observe pas le même blocage que lors du médullogramme du 19 Octobre 1973.
Néanmoins, les formes thrombocytogènes sont absentes.
Il n'existe pas de cellules anormales".

Le 8 Décembre 1973 (alors que les corticoïdes sont à la dose de 30 mg/jour), le malade présente un syndrôme abdominal avec nausées, coliques, émission de quelques selles liquides et une rectorragie. En 24 heures, tout s'amende, il n'y a plus de rectorragie, ni de douleur.

Devant l'inefficacité de la corticothérapie sur la thrombopénie, on pose l'indication de splénectomie et le 10 Décembre 1973, le malade est transféré à l'Unité chirurgicale du Centre Georges François Leclerc (Pr P. Aupècle). (N° du dossier : 73 - 2557).

Le 17 Décembre 1973 :
LA SPLENECTOMIE EST PRATIQUEE.

Compte-rendu opératoire (Pr P. Aupècle - Dr J.-P. Quichon et Dr Wilkenig).

"Laparotomie paramédiane gauche sous-ombilicale dépassant l'ombilic en bas et à gauche.

A l'exploration de l'abdomen, la rate est énorme ainsi que l'examen clinique le laissait supposer. Elle atteint presque la ligne médiane et descend dans la fosse iliaque gauche.

Exploration de l'ensemble de la cavité abdominale :
On ne note aucune autre anomalie et en particulier on ne découvre pas de rate surnuméraire.

On récline l'estomac vers la droite, on effondre le grand épiploon et on découvre la queue du pancréas puis le pédicule splénique.

On identifie l'artère splénique au niveau du bord supérieur du pancréas et après l'avoir disséquée, on passe autour d'elle une lacette de De Bakey pour en assurer l'hémostase préventive.

La rate étant toujours laissée en place, on explore de manière plus approfondie le hile splénique et on constate que la veine splénique naît de deux gros troncs veineux, chacun étant du calibre du pouce. Ces deux troncs veineux sont disséqués et divisés entre des ligatures.

On procède alors à l'hémostase d'une petite artère accessoire qui va vers le grand épiploon puis la rate est alors sortie du ventre

sans trop de difficultés. Hémostase des vaisseaux courts de la grosse tubérosité gastrique puis hémostase définitive de l'artère splénique.

On peut alors pratiquer la splénectomie d'une manière pratiquement exsangue. Toilette de la loge splénique : il n'y a rien à redire. Mise en place de deux drains de Redon dans cette loge.
Fermeture de l'incision plan par plan" .

L'examen anatomo-pathologique de la rate sera effectué en équipe (Laboratoires d'Anatomie pathologique du Centre Georges-François Leclerc et du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon).

Compte-rendu n° 73-2 463 (Dr H. Bastien).

"I. EXAMEN MACROSCOPIQUE.

La pièce de splénectomie pèse 1 400 grammes et mesure 24X13X8 cm dans ses plus grands axes. Elle est recouverte par une fine capsule grisâtre.

A la coupe, le parenchyme liénal apparaît rouge violacé et ferme. Sur le plan de coupe, ressort un fin piqueté grisâtre correspondant à une hyperplasie des corpuscules de Malpighi. En plusieurs points sont retrouvés quelques nodules de 0,2 à 1 cm de diamètre, rose-grisâtre, s'identifiant assez mal sur le fond du parenchyme splénique.

II. EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Treize larges fragments ont été prélevés sur la pièce de splénectomie et ont fait l'objet d'une analyse en équipe.

Le parenchyme est modifié par différents types de lésions intéressant la pulpe rouge, la pulpe blanche et les nodules grisâtres aperçus à l'oeil nu.

1 - La pulpe rouge est le siège d'une érythostase majeure avec présence d'assez nombreux sidérophages.

Elle se montre par ailleurs remaniée par une métaplasie myéloïde tripartite assez intense, dispersée en ilots disséminés, se traduisant par des trainées d'éléments myélocytaires ou érythroblastiques intriqués à de nombreux mégacaryocytes ou mégacaryoblastes.

2 - La pulpe blanche atteinte d'une hyperplasie marquée comporte des corpuscules de Malpighi augmentés en nombre et en volume et le plus souvent pourvus d'un gros centre clair.

3 - Les nodules gris blanchâtres aperçus à l'oeil nu, sont constitués par un infiltrat cellulaire dense formé d'éléments lymphocytaires prédominants, associés à des histiocytes subissant une métamorphose épithéloïde.
Il s'y ajoute quelques cellules réticulaires dystrophiques munies d'un noyau souvent encoché, nucléolé, parfois en miroir.
Ces éléments d'aspect sternbergoïde réalisent en de rares points une véritable image de cellule de Sternberg.

CONCLUSIONS.

Le tableau lésionnel ainsi défini est d'interprétation délicate en raison de sa complexité et permet de proposer les conclusions anatomo-cliniques :

1 - L'association d'une anémie hémolytique et d'un purpura thrombopénique avec un test de Coombs positif est évocateur d'un syndrôme de Fisher-Evans.
Un tel syndrôme permet de comprendre l'érythroblastose, la métaplasie myéloïde et l'hyperplasie de la pulpe blanche.

2 - L'étiologie d'un tel syndrôme peut être rapportée à une maladie de Hodgkin dont le type histologique est impossible à déterminer au niveau du parenchyme splénique".

Le diagnostic de maladie de Hodgkin étant retenu, une lymphographie est pratiquée et montre un aspect pathologique disséminé des ganglions opacifiés.

Les tomographies pulmonaires confirmant l'existence d'adénopathies médiastinales et l'aspect du ganglion axillaire droit prélevé le 26 Octobre 1973 faisant soupçonner une maladie de système, on est en droit de parler d'une maladie de Hodgkin au stade clinique III A révélé par un syndrôme de Fisher-Evans.

Le malade est alors transféré dans le Service de Médecine. (Pr J. Guerrin).

On envisage une chimiothérapie associant :

- Natulan* = 150 mg/jour de J1 à J14.
- Oncovin* = 2 mg/jour aux jours J1 et J7.
- Caryolysine* = 10 mg/jour aux jours J1 et J7.
- Solupred* = 40 mg/jour administrés lors du premier et sixième cycle.

Depuis la splénectomie, le chiffre des plaquettes (qui était transitoirement remonté à 100 000 - 150 000/mm3 sous l'effet des transfusions de plaquettes durant la période post-opératoire) se maintenait entre 12 000/mm3 et 40 000/mm3.

Une corticothérapie intensive (Solumédrol*: 120 mg puis 80 mg/jour en injections intra-veineuses) avait fait remonter les plaquettes à 290 000/mm3 alors que la numération formule montrait 4 210 000 globules rouges/mm3, 10 g/100 ml d'hémoglobine. Globules blancs à 19 300/mm3 dont 74 % de polynucléaires neutrophiles, 6 % d'éosinophiles, 11 % de monocytes et 9 % de lymphocytes.

La première cure de chimiothérapie est entreprise le 18 Janvier 1974. A cette occasion, un nouveau bilan biologique montre la persistance de l'hypogammaglobulinémie (5,2 % à l'électrophorèse, confirmée par une immunoélectrophorèse : IgG = 260 mg/100 ml, IgA = 32 mg/100 ml alors que l'IgM revient à un taux normal : 88 mg/100 ml).

En outre, le test de Coombs direct est toujours négatif.

Le malade quitte le Centre Georges-François Leclerc le 11 Février 1974 avec un chiffre de plaquettes à 500 000/mm3 (corticoïdes à la dose de 80 mg par jour en décroissance régulière).

Jusqu'en Juin 1974, monsieur BER... est soumis à trois autres cures chimiothérapiques. Les plaquettes, malgré un arrêt des corticoïdes le 15 Mai, se maintiennent au-dessus de 300 000/mm3.

Brutalement, on retrouve la numération plaquettaire à 155 000/mm3 alors que le test de Coombs direct redevient positif (le test indirect étant négatif ainsi que la recherche d'anticorps circulants) avec présence d'anticorps antigammaglobulines.

Peu de temps après, le 4 JUILLET 1974, monsieur BER... revient dans le Service de Médecine du Centre Georges-François Leclerc, adressé pour un syndrôme méningé avec collapsus cardio-vasculaire.
Deux jours auparavant, le malade avait présenté des céphalées avec vomissements et température à 40° suivis d'une chute tensionnelle à 9 de maxima.

A l'entrée, outre un syndrôme méningé net avec coma profond, on note l'absence de réflexes photo-moteurs et la présence d'un myosis bilatéral. A ces signes, s'associe un syndrôme infectieux.

La ponction lombaire ne montre rien d'anormal.

Liquide = eau de roche - Albumine = 0,35 g/L. - Glucose = 0,45 g/L.
Chlore = 7,10 g/L. - Moins d'un élément/mm3.
Pas de cellules néoplasiques. La culture ne met en évidence qu'un Staphylocoque non pathogène.

Les examens biologiques montrent :

Globules rouges = 3 780 000/mm3.
Globules blancs = 11 700/mm3 (88 % de polynucléaires neutrophiles).
Plaquettes = 63 000/mm3.

A l'antibiothérapie associant Gentalline* 120 mg/24 heures et Kéflin* 6 g/24 heures, on adjoint du Solumédrol* à la dose de 120 mg/24 heures. Cette association se révèlant inefficace, on passe au Totapen* 10 g/24 heures alors que les hémocultures révèlent la présence de Pneumocoque.

Une dizaine de jours après l'entrée, alors qu'une défervescence s'amorce et que l'état général s'améliore, on pratique une troisième ponction lombaire qui ramène un liquide purulent :

(85 % de polynucléaires altérés et 15 % de lymphocytes) dont la culture met en évidence trois germes :

- Entérocoque
- Staphylocoque non pathogène
- Klebsiella pneumoniae
  (sensible au Totapen* et au Bactrim*).

On associe alors du Bactrim* (6 comprimés/jour) à l'Ampicilline et en quelques jours, l'amélioration est nette tant clinique que biologique (globules blancs à 4 700/mm3 avec 87 % de polynucléaires neutrophiles. Plaquettes à 530 000/mm3).

Le 25 Juillet 1974, apparaît une éruption papulo-vésiculeuse, non fébrile, localisée au membre inférieur gauche.
En deux jours, cette éruption se généralise. Elle est formée de vésicules à tendance ulcéro-nécrotique présentes à différents stades évolutifs et s'accompagne d'une asthénie intense.
Il s'agit d'un zona généralisé survenant chez ce malade encore sous corticoïdes (20 mg/jour de Solumédrol*).
Il faudra attendre près d'un mois pour que l'éruption régresse entièrement.

Ce dernier problème étant réglé et devant la survenue de méningites à répétition, on pratique une cisternographie isotopique à la recherche d'une fuite de liquide céphalo-rachidien (Unité des radio-isotopes. Pr P. Gailliard).
Cet examen montre, outre une diffusion lente due à la méningite récente, une activité nasale anormalement élevée aux mesures externes qui est en faveur d'une fuite de liquide céphalo-rachidien à ce niveau mais sans certitude absolue.

Monsieur BER... reçoit sa cinquième cure de chimiothérapie et quitte le Service le 31 AOut 1974 (les plaquettes sont alors comptées à 265000/mm3).

Jusqu'au mois de Février 1975, il ne se pose aucun problème.

Trois autres cures sont entreprises, ce qui porte leur nombre à huit. On note toutefois, lors d'un contrôle de lymphographie la persistance des images ganglionnaires pathologiques.
Les plaquettes se maintiennent entre 250 000 et 300 000/mm3, sans corticothérapie.

Le 15 Mars 1975, le malade présente à nouveau des céphalées avec vomissements et température à 40°.
Un court traitement antibiotique instauré par le médecin de famille amène l'apyrexie mais trois jours plus tard, les céphalées réapparaissent et le malade tombe dans le coma.
Il est alors hospitalisé dans le Service des Maladies Infectieuses. (Pr F. Destaing).

A l'examen, il s'agit d'un coma agité avec un signe de Babinski à droite et raideur de la nuque intense.

Les examens de laboratoire montrent :

Globules rouges = 3 830 000/mm3.
Globules blancs = 29 400/mm3 (dont 90 % de polynucléaires neutrophiles).

Plaquettes = 36 000/mm3

Le liquide céphalo-rachidien contient :

- 0,60 g/L. d'albumine
- 0,25 g/L. de glucose
- 7,10 g/L. de chlorure
- 16 éléments/mm3 (55 % de polynucléaires neutrophiles
  45 % de lymphocytes).

Les cultures successives du liquide céphalo-rachidien ne mettront aucun germe en évidence mais les hémocultures révèleront la présence de Pneumocoques.

Sous antibiothérapie majeure (Totapen* 16 g/24 heures et Gentalline* 180 mg/24 heures) le problème infectieux, très vite ne devient plus vital et l'apyrexie est stable en 15 jours.

Reste le problème de la thrombopénie. En effet, les plaquettes après une courte remontée de 169 000/mm3 sont comptées à 30 - 40 000/mm3 début Avril.
En outre, l'hypogammaglobulinémie est retrouvée avec une baisse importante des IgA (52 mg/100 ml) et des IgG (620 mg/100 ml).

Après consultation auprès du Pr J. Guerrin, il est décidé de supprimer la cure chimiothérapique prochainement prévue mais de garder l'indication en cures plus espacées.
Il n'existe en effet aucun signe évolutif de la maladie de Hodgkin : aires ganglionnaires libres, pas d'hépatomégalie, radiographie pulmonaire et tomographies du médiastin normales.

Une nouvelle recherche d'une éventuelle brèche ostéo-méningée fera pratiquer des tomographies des sinus frontaux et de l'ethmoïde, mais aucune lésion osseuse ne pourra être mise en évidence.

Aussi, le malade quitte le Service des Maladies Infectieuses le 18 Avril 1975.

Un mois après, monsieur BER... vient en consultation au Centre Georges-François Leclerc : depuis huit jours, il ressent une asthénie croissante et depuis quatre jours est apparu un purpura localisé essentiellement sur les membres inférieurs.

L'examen ne découvre ni hépatomégalie, ni adénopathie palpables.

La biologie confirme la thrombocytopénie :

- Plaquettes = 60 000/mm3.
- Globules rouges = 3 750 000/mm3.
- Globules blancs = 4 650/mm3. (Avec formule normale)
- Vitesse de sédimentation = . 25 mm à la première heure
  . 60 mm à la deuxième heure.
- Fibrinogène = 7,25 g/L.
- Fer sérique = 62 µg/100 ml avec un coefficient de saturation de la sidérophiline à 20,5 %.

Monsieur BER... est donc à nouveau hospitalisé au Centre Georges-François Leclerc.

Mais la corticothérapie (Solumédrol * 60 mg/jour) est inefficace au moins au début puisque le chiffre des plaquettes s'abaisse encore jusqu'à 13 000/mm3 alors que la vitesse de sédimentation s'élève à 104 mm pour la première heure et à 114 mm pour la deuxième heure.

Puis, le taux des plaquettes augmente progressivement et se maintient aux alentours de 50 000/mm3 tandis que la corticothérapie est diminuée (Solupred* 30 à 35 mg/jour).

Enfin, à partir du mois de Novembre, une remontée sensible des plaquettes s'observe et le 21 Janvier 1976, leur nombre est de 120 000/mm3 avec 10 mg/jour de Solupred* depuis près de deux mois.

Le 28 Janvier 1976, monsieur BER... est hospitalisé en urgence dans le secteur de Réanimation du Service des Maladies Infectieuses avec état de choc et collapsus cardio-vasculaire dans un contexte fébrile (température à 40°5).

Depuis la veille au soir, le malade présentait des vomissements mais ne se plaignait pas de céphalées.

A l'entrée, on ne retient pas de raideur de la nuque mais on trouve un signe de Brudzinski et un signe de Babinski bilatéral. La tension artérielle est à 6/3.

La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien eau de roche, non hypertendu mais dont la culture mettra en évidence, ultérieurement, un Pneumocoque.

La numération formule sanguine montre 4 800 000 globules rouges/mm3 et 2 900 globules blancs/mm3.

Malgré l'hyperthermie, un choc septique à gram négatif est évoqué devant ce tableau.

Pourtant, malgré la réanimation, s'installe très vite un oedème aigu pulmonaire, que la ventilation assistée ne pourra vaincre, suivi par l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire probablement d'origine anoxique qui ne réagit pas à l'entrainement électro-systolique.

Le patient décède peu après son admission, mais l'autopsie ne peut être effectuée.

Les derniers examens biologiques montraient qu'une thrombopénie à 25 000/mm3 s'était à nouveau installée et surtout on notait la présence sur les étalements de sang de nombreux germes diplocoques type Pneumocoque.

Il s'agissait donc d'une nouvelle méningite à Pneumocoque avec bactériémie.

EN RESUME.

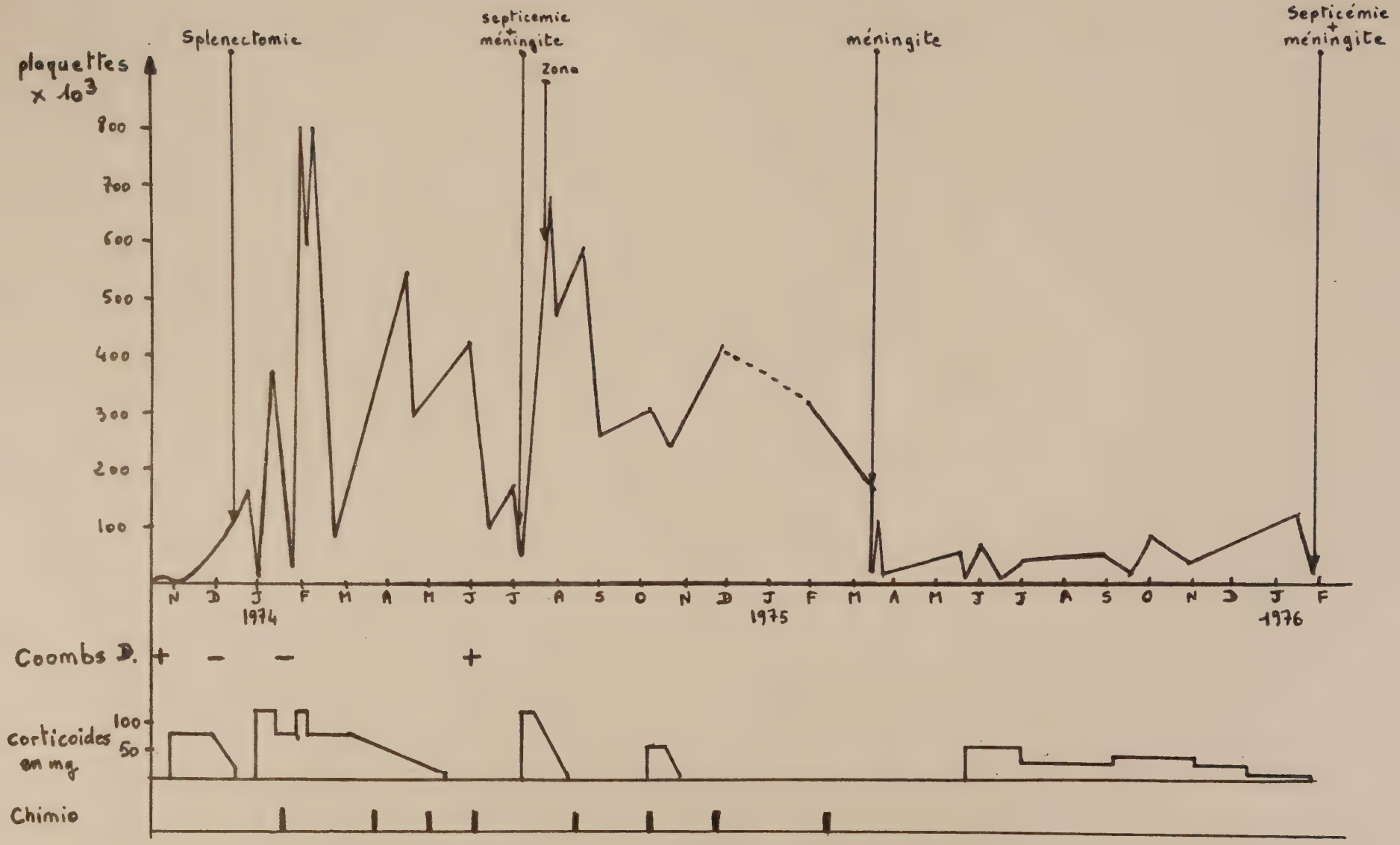
Chez cet homme de 29 ans, ayant présenté deux méningites cérébro-spinales dans ses antécédents, il a été diagnostiqué une maladie de Hodgkin à la suite d'une splénectomie effectuée pour un syndrôme de Fisher-Evans (anémie hémolytique avec test de Coombs positif et purpura thrombopénique).

Cette maladie de Hodgkin, au stade clinique III A, et de type histologique indéterminé, a été traitée par chimiothérapie.

Durant les deux années d'évolution, le malade a présenté trois méningites à neuf ou dix mois d'intervalle : deux à Pneumocoque avec septicémie associée et une dont l'hémoculture mettait en évidence un Pneumocoque alors que le liquide céphalo-rachidien montrait un Entérocoque et un Klebsiella pneumoniae.

Le problème de la maladie de Hodgkin est passé au second plan chez ce malade devant la gravité des épisodes infectieux méningés récidivants (une brèche ostéo-méningée n'a pu être ni éliminée ni mise en évidence avec certitude), et, devant la persistance d'une thrombopénie inquiètante sur laquelle ni la splénectomie, ni la corticothérapie, ni la chimiothérapie n'ont eu d'action curative.

Le tableau suivant rappelle les différents épisodes de cette observation exceptionnellement riche.


Splenectomie
septicemie
+
méningite
Zona
méningite
Septicémie
+
méningite
plaquettes
x 10³
800
700
600
500
400
300
200
100
N D J F M A M J J A S O N D J F M A M J J A S O N D J F
1974
1975
1976
Coombs D.
+ − − +
corticoides
en mg
100
50
Chimio

OBSERVATIONS
DE LA
LITTERATURE

N° 1.

WASSERMANN - 1955. (91)

L'auteur rapporte le cas d'un homme de 51 ans, hospitalisé pour un syndrôme anémique avec ictère.

L'examen découvre une hépato-splénomégalie sans adénopathies.

Les examens biologiques confirment l'anémie hémolytique auto-immune (les globules rouges sont à 3 500 000/mm3 - le taux de réticulocytes est à 18 % - le test de Coombs direct est positif) et mettent en évidence une thrombopénie (le chiffre des plaquettes est de 16 300/mm3).

Une corticothérapie entraine une bonne rémission hématologique en un mois.

Un an plus-tard, le malade est à nouveau hospitalisé car il a noté la survenue d'adénopathies cervicales dont la biopsie montre qu'il s'agit d'une maladie de Hodgkin.

N° 2.

VIDEBAEK - 1962. (88)

Il s'agit d'un homme de 29 ans, hospitalisé pour fièvre à 39° persistante, prurit et sueurs.

L'examen clinique met en évidence des adénopathies "généralisées" et une hépatomégalie. La rate n'est pas palpable.

Les examens biologiques montrent une vitesse de sédimentation à 130 mm à la première heure et à 158 mm à la deuxième heure. Le taux d'hémoglobine est de 9,4 g/100 ml. Les globules blancs sont à 11 800/mm3 dont 20 % d'éosinophiles. Le test de Coombs direct est positif. La réaction de Bordet-Wassermann est faussement positive. Les plaquettes sont normales.
Durant les premiers jours d'hospitalisation, le taux d'hémoglobine diminue rapidement à 6 g/100 ml ainsi que les plaquettes (70 à 80 000/mm3).

Avec un traitement corticoïde et cytostatique tout s'amende et le test de Coombs direct se négative en 4 mois.

Un an plus tard, les adénopathies ont à nouveau augmenté de volume.
Leur biopsie révèle une maladie de Hodgkin.
Le décès survient 6 mois après ce diagnostic.

N° 3.

HOFFBRAND - 1964. (40)

Bien que cette observation ne fasse pas état d'un test de Coombs direct, nous avons cru devoir la retenir en raison de sa grande similitude avec notre observation personnelle.

Chez ce jeune homme de 21 ans, qui consulte pour un ulcère duodénal, l'examen révèle des adénopathies axillaires gauches (d'après le malade, elles existeraient depuis 7 ans) et une rate palpable. Le taux d'hémoglobine et le compte de globules blancs sont normaux.
Le malade refuse alors l'hospitalisation.

Sept ans plus tard, il est hospitalisé : depuis 3 mois les adénopathies axillaires gauches ont à nouveau augmenté de volume, il souffre de son ulcère et accuse une perte de poids (non chiffrée).

L'examen clinique découvre des adénopathies axillaires bilatérales et sus-claviculaires gauches, ainsi qu'une hépato-splénomégalie importante.

Les examens de laboratoire révèlent une pancytopénie : le taux d'hémoglobine est de 8,9 g/100 ml, les globules blancs sont à 1 200/mm3, les plaquettes à 81 000/mm3. Il existe une réticulocytose à 9 %. Le test de Coombs indirect est négatif.
L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une baisse du chiffre des gammaglobulines (à 50 % de la valeur normale) portant sur les trois fractions.
En outre, l'examen isotopique montre que la demi-vie des érythrocytes est à 11 jours (normale : 24 à 28 jours) et affirme la séquestration splénique.

La biopsie d'une tuméfaction axillaire "ne ramène pas un ganglion lymphatique formellement identifiable en tant que tel mais montre un tissu comportant une importante prolifération de fibres de réticuline enserrant des cellules pléomorphiques et quelques cellules géantes en miroir".

Le diagnostic porté est celui de maladie de Hodgkin possible.

Une splénectomie est effectuée et entraine la normalisation des éléments des 3 lignées sanguines.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire permet de confirmer le diagnostic de maladie de Hodgkin.

Le patient décède deux mois après la splénectomie et l'autopsie met en évidence, outre l'envahissement du foie et des ganglions lymphatiques abdominaux par la maladie de Hodgkin, une pneumonie lobaire aiguë et un ulcère duodénal.
De plus, l'auteur signale avoir noté la présence de plasmocytes sur plusieurs lames histologiques.

N° 4.

EISNER - Cas n° 4 - 1967. (26)

Elle concerne une femme ayant présenté à l'âge de 28 ans un purpura thrombopénique dont la rémission complète avait été obtenue par l'irradiation splénique.

9 ans plus tard, en 1944, durant le dernier trimestre d'une grossesse, apparaissent des adénopathies sus-claviculaires et axillaires gauches puis inguinales gauches.

La biopsie permet le diagnostic de maladie de Hodgkin et la malade subit deux cures radiothérapiques (de 1 600 rads puis de 1 200 rads).

En 1952, 8 ans après le diagnostic de maladie de Hodgkin, et, 17 ans après l'épisode de purpura thrombopénique initial, la malade présente une anémie sévère.

L'examen clinique révèle une masse abdominale.

La biologie confirme l'anémie (taux d'hémoglobine à 5 g/100 ml) et

précise son caractère auto-immun (le test de Coombs direct est positif). Cette anémie se corrige après irradiation abdominale (1 800 rads).

En 1954, 1956 et 1957, alors que les tests de Coombs directs et indirects restent positifs, surviennent des crises de déglobulisation réagissant bien à de nouvelles irradiations de masses abdominales (respectivement 1 850 rads, 1 400 rads et 1 800 rads).
La patiente reçoit en outre lors du dernier épisode hémolytique 40 mg/jour de Prednisone et ce traitement est poursuivi après l'hospitalisation à la dose de 2,5 mg/jour.

En 1958, un épisode anémique est à nouveau corrigé par irradiation (1 800 rads) et corticothérapie. Mais la dose d'entretien de Prednisone doit être de 10 mg/jour.

Un examen isotopique, effectué en dehors de toute crise d'hémolyse aiguë, montre une réduction de la durée de vie des érythrocytes (la demi-vie est de 19 jours) avec séquestration splénique.

En 1963, une lymphographie révèle l'atteinte des ganglions lymphatiques para-aortiques qui sont donc irradiés (1 600 rads).

3 ans plus tard, la malade va bien, la rémission hématologique est bonne, mais les tests de Coombs direct et indirect demeurent positifs.

N° 5.

EISNER - Cas n° 7 - 1967. (26)

Un homme de 65 ans, 5 mois après le diagnostic de maladie de Hodgkin, présente une anémie hémolytique avec test de Coombs direct positif et un purpura thrombopénique ayant guéri spontanément.

22 mois plus tard, alors que le test de Coombs direct est négatif, survient un deuxième épisode purpurique.

La thrombopénie se corrige sous corticothérapie mais le malade décède d'un carcinome métastatique des voies biliaires.

N° 6.

CAZENAVE - 1973. (12)

Il s'agit d'une femme de 55 ans, hospitalisée en 1963, pour une asthénie et perte de poids (25 Kg en 3 ans). La malade est pâle et ictérique.

L'examen ne trouve pas d'adénopathies, la rate et le foie ne sont pas augmentés de volume.

Le laboratoire confirme l'anémie hémolytique auto-immune.

Globules rouges = 1 900 000/mm3
Taux d'hémoglobine = 5,2 g/100 ml
Test de Coombs direct = positif
Plaquettes = 127 000/mm3

L'anémie se corrige sous transfusions sanguines et corticothérapie.

En 1965 : Deux épisodes hémolytiques réagissent bien au traitement corticoïde. Le test de Coombs direct est toujours positif.

En 1968 : La patiente est réhospitalisée à la suite d'une crise de déglobulisation importante. On note en outre la présence de pétéchies et d'une splénomégalie.

Les globules rouges sont à 1 320 000/mm3, les plaquettes à 83 000/mm3. Le test de Coombs direct demeure positif. L'auto-anticorps est de type immunoglobuline G anti-e.

On pratique une splénectomie, suivie d'un mois de corticothérapie, ce qui corrige l'anémie et la thrombopénie.

L'examen anatomo-pathologique de la rate ne montre que des lésions en rapport avec l'hémolyse, en particulier, une hémosidérose.

Un an et demi plus tard : L'anémie et la thrombopénie récidivent (globules rouges = 2 000 000/mm3 - plaquettes = 36 000/mm3). Le test de Coombs direct reste positif.

Malgré les transfusions et la corticothérapie, le décès survient.

L'autopsie révèle une maladie de Hodgkin de type cellulaire mixte ayant envahi les ganglions sus-claviculaires, médiastinaux et para-aortiques, la moëlle osseuse et les glandes surrénales.

N° 7.

RUDDERS - 1974. (81)

Un homme de 27 ans présente une maladie de Hodgkin de type cellulaire mixte au stade III B_S (après laparotomie et splénectomie).
Une irradiation ganglionnaire totale et 6 cycles de MOPP l'amènent à rémission complète, suivie un an plus tard d'une récidive.

A cette occasion, apparaissent une anémie hémolytique avec test de Coombs direct positif (les anticorps sont de type immunoglobuline G et complément) et un purpura thrombopénique sévère (plaquettes = 5 000/mm3).

N° 8.

GODEAU - 1975. (33)

Il s'agit d'un homme de 35 ans, hospitalisé pour purpura thrombopénique, chez lequel l'examen révèle une adénopathie crurale droite.

L'hémogramme montre des globules rouges à 4 710 000/mm3, des globules blancs à 9 700/mm3, des plaquettes à 6 000/mm3 et la vitesse de sédimentation est à 24 mm à la première heure et à 78 mm à la deuxième heure. Le test de Coombs est faiblement positif avec des anticorps de type complément. Il se négativera après quelques semaines de cortico-thérapie.

La biopsie du ganglion crural droit affirme le diagnostic de maladie de Hodgkin de type cellulaire mixte que la lymphographie puis la splénectomie permettent de classer au stade clinique II B_b.

Après corticothérapie, chimiothérapie et irradiation inguinale, iliaque, lombo-aortique et sus-claviculaire, toute symptomatologie a disparu, les plaquettes sont stabilisées à 300 000/mm3.

On trouvera dans les pages suivantes, les tableaux qui résument les principales caractéristiques de ces huit observations et de notre observation personnelle :

- D'abord, sur le plan clinique et histologique
- Ensuite, sur le plan biologique
- Enfin, sur le plan thérapeutique et évolutif.

TABLEAU RECAPITULATIF - N° I

OBSERVATIONS	SEXE AGE	MALADIE DE HODGKIN STADE CLINIQUE	MALADIE DE HODGKIN TYPE HISTOLOGIQUE	DATE D'APPARITION PAR RAPPORT AU HODGKIN DE L'ANEMIE HEMOLYTIQUE OU DU COOMBS +	DATE D'APPARITION PAR RAPPORT AU HODGKIN DU PURPURA OU DE LA THROMBOPENIE	SPLENO-MEGALIE	SPLENECTOMIE POIDS RATE ENVAHIE
WASSERMANN 1955	M 51 ans	?	?	- 12 mois	- 12 mois	+	- ?
VIDEBAEK 1962	M 29 ans	?	?	- 12 mois	- 12 mois	-	- ?
HOFFBRAND 1964	M 21 ans	?	?	0	0	+	+ + 1 650 g
EISNER Cas N°4 1967	F 37 ans	?	?	+ 8 ans	- 9 ans	-	- ?
EISNER Cas N°7 1967	M 65 ans	?	?	+ 5 mois	+ 5 mois	?	- ?
CAZENAVE 1973	F 55 ans	IV	cellulaire mixte	- 90 mois	- 18 mois	+	+ - 426 g
RUDDERS 1974	M 27 ans	III B_S	cellulaire mixte	+ 12 mois	+ 12 mois	?	+ +
GODEAU 1975	M 35 ans	II B_b	cellulaire mixte	0	0	-	+ + 180 g
OBSERVATION PERSONNELLE	M 29 ans	III A	non identifiable	0	0	+	+ + 1 400 g

- : cytopénie précessive
0 : cytopénie simultanée
+ : cytopénie postérieure

TABLEAU RECAPITULATIF - N° II

OBSERVATIONS	GLOBULES ROUGES en million /mm3	HEMOGLOBINE g/100 ml	RETICULO-CYTES en % des GR	GLOBULES BLANCS /mm3	PLAQUETTES	VITESSE DE SEDIMEN-TATION 1èH - 2èH	TEST DE COOMBS		TYPAGE DES ANTICORPS
							DIRECT	INDIRECT	
WASSERMANN 1955	2,3	?	18	7 100	16 300	?	+	?	?
VIDEBAEK 1962	?	9,4	2	11 800	75 000	130 - 158	+	?	?
HOFFBRAND 1964	?	8,9	9	1 200	81 000	?	?	-	?
EISNER Cas N° 4 1967	?	5	4,7	3 800	Normales à l'apparition de l'anémie	?	+	+	Non spécifi-ques
EISNER Cas N° 7 1967	?	9,5	7	?	?	?	+	+	?
CAZENAVE 1973	1,3	4,7	20,5	5 200	83 000	?	+	-	IgG anti e
RUDDERS 1974	?	?	?	?	?	?	+	?	IgG et complement
GODEAU 1975	4,7	?	1,7	9 700	6 000	?	faiblement +	-	?
OBSERVATION PERSONNELLE	3,7	9,7	4,8	2 000	8 000	2 - 5	+	-	IgG

TABLEAU RECAPITULATIF - N° III

OBSERVATIONS	TRAITEMENT DES CYTOPENIES	EFFET SUR GR (GB)	EFFET SUR PLAQUETTES	DUREE DE L'EVOLUTION	CAUSE DU DECES
WASSERMANN 1955	Corticoïdes	+	+	?	?
VIDEBAEK 1962	Corticoïdes Chimiothérapie	+	+	18 mois	?
HOFFBRAND 1961	Splénectomie	+ (+)	+	4 mois	Hodgkin ? + Pneumonie
EISNER Cas N°4 1967	Radiothérapie Corticoïdes	+		Bonne santé 3 ans après. Pas d'anémie. Coombs direct et indirect toujours +	
EISNER Cas N°7 1967	Aucun	+	+	27 mois	Carcinome métastatique des voies biliaires
CAZENAVE 1973	Splénectomie Corticoïdes	+ −	+ −	90 mois	Hémolyse
RUDDERS 1974	?	?	?	?	?
GODEAU 1975	Corticoïdes		+	Toute symptomatologie a disparu	
OBSERVATION PERSONNELLE	Corticoïdes Splénectomie Chimiothérapie	+ (+)	± − −	27 mois	Méningite et septicémie à Pneumocoque

SYNDROME D'EVANS

Bien que de connaissance déjà ancienne, le syndrôme d'Evans n'en reste pas moins une affection hématologique rare, aussi, il nous paraît souhaitable d'en faire un bref rappel historique et clinique.

La première description en a été faite en 1932 par Waugh (92) qui a rapporté l'association d'une anémie hémolytique et d'un purpura thrombopénique.

Les publications de Fisher en 1947 (30), d'Evans et Duane en 1949 (27), d'Evans et Coll. en 1951 (28) apporteront ensuite leur contribution à l'étude de cette affection actuellement connue sous le nom de syndrôme de Fisher-Evans-Duane ou syndrôme d'Evans. Un tel syndrôme se définit pour la plupart des auteurs, comme une affection primitive associant une anémie hémolytique auto-immune et un purpura thrombopénique. Cependant, l'association d'une anémie hémolytique et d'un purpura thrombopénique a été observée dans nombre de maladies diverses faisant alors parler de "formes secondaires" du syndrôme d'Evans, et, en définitive, la discussion nosologique reste ouverte d'autant que dans certaines publications (Silverstein, 1962) auxquelles se réfèrent nombre d'auteurs, le caractère auto-immun des anémies hémolytiques observées dans les formes secondaires n'est, en réalité, pas précisé.

I - FREQUENCE GENERALE.

Il s'agit d'une affection rare, dont la fréquence est difficile à apprécier exactement. Dausset et Colombani en 1959 (15) trouvent un syndrôme d'Evans dans 16 observations sur 128 cas d'anémies hémolytiques auto-immunes.

En 1962, Silverstein (85), dans une revue de 399 cas de purpura thrombopénique et de 367 cas d'anémie hémolytique acquise, observés en 8 ans à la Mayo Clinic, relève cette association chez

25 malades : 6 fois ce syndrôme hématologique est primitif (le test de Coombs étant positif) ; 19 fois, il relève d'une maladie générale et pour ces cas, l'auteur n'indique pas si le test de Coombs est positif ou négatif.

Brunet et Coll, en 1964 (9), sur 110 anémies hémolytiques avec test de Coombs direct positif et 230 purpuras thrombopéniques, n'observent que 10 cas de caractère idiopathique.

II - AGE ET SEXE

- Pour Brunet et Hayet (9, 37), les deux sexes sont atteints avec une égale fréquence.
- Dans une thèse récente portant sur 62 observations, Maniable (58) signale une prédominance féminine avec 63 % de femmes et 37 % d'hommes.
- L'âge de survenue est très variable, les extrêmes allant de quelques semaines à plus de 80 ans, mais 40 % des cas s'observent entre 30 et 50 ans (37).

III - ANTECEDENTS

- L'existence d'affections auto-immunes dans la fratrie ou chez les ascendants a été signalée (70, 28). Ce fait reste, cependant, très rare.
- En revanche, l'association à la grossesse semble plus significative (28, 86, 56).

IV - MODES DE DEBUT

Dans 45 % des cas, les deux lignées érythrocytaire et mégacaryocytaire sont atteintes simultanément, mais le plus souvent, il existe un décalage de quelques mois à de nombreuses années (22 ans maximum).

Le diagnostic de syndrôme d'Evans ne pouvant être porté dans ces cas qu'après plusieurs années d'évolution.

Dans 30 % des cas, la thrombopénie précède l'anémie hémolytique et dans 25 % des cas, l'anémie survient la première.

Parfois, on peut cependant soupçonner le diagnostic en présence d'une anémie hémolytique avec test de Coombs direct positif accompagnant une thrombopénie sans purpura, ou devant un purpura thrombopénique avec test de Coombs direct positif sans anémie ni hémolyse (28, 9).

V - SIGNES CLINIQUES

La symptomatologie est en règle, d'installation progressive en quelques semaines ou quelques mois.

A - SIGNES LIES A L'ANEMIE HEMOLYTIQUE

Ce sont les signes fonctionnels de toute anémie (asthénie, vertiges, dyspnée, tachycardie) plus ou moins accentués suivant l'intensité de la déglobulisation. Cependant, la pâleur est pratiquement constante et l'ictère, généralement modéré, est observé dans 50 % des cas.

B - SIGNES LIES A LA THROMBOPENIE

- Le purpura pétéchial, ecchymotique ou non, est présent dans près de la moitié des cas.
- Dans 25 % des cas, il existe un syndrôme hémorragique muqueux, buccopharyngé ou nasal. Plus rarement, sont constatées des hématuries, des hémorragies digestives, génitales ou méningées.

  Mais ces manifestations cliniques ne sont pas parallèles au chiffre des plaquettes.

C - UNE SPLENOMEGALIE MODEREE

est présente dans 40 % des cas, accompagnée d'une hépatomégalie, jamais isolée, dans 18 % des cas.

On a également signalé l'augmentation de volume des ganglions lymphatiques superficiels, sans autres caractères particuliers.

VI - EXAMENS DE LABORATOIRE

A - HEMOGRAMME

1) GLOBULES ROUGES

- Le chiffre des hématies est compris entre 2 et 3 millions/mm3 dans 65 % des cas. Il est inférieur à 2 millions/mm3 dans près d'un tiers des cas (37, 58).
- Des anomalies morphologiques (anisocytose, sphérocytose, macro- ou microcytose, polychromatophilie) ont été aussi décrites.
- Enfin, le taux des réticulocytes constamment augmenté et la présence occasionnelle d'érythroblastes témoignent du caractère régénératif de cette anémie.

2) PLAQUETTES

- La thrombopénie est toujours importante (37, 9, 58) : dans 80 % des cas, elle est inférieure à 50 000/mm3 et inférieure à 20 000/mm3 dans 35 % des cas.
- La présence de macrothrombocytes (66) a parfois été signalée.

3) GLOBULES BLANCS

- Le taux des globules blancs est, en fait, très variable. Brunet note un chiffre de leucocytes normal dans près de

la moitié des cas, une hyperleucocytose dans 20 % des cas et dans 30 % des cas, une leucopénie sans retentissement clinique.

B - MYELOGRAMME

Son aspect paraît relativement stéréotypé (37, 58). Le plus souvent, la moëlle est riche, les lignées rouges et mégacaryocytaires peuvent être isolément hyperplasiées et très fréquemment s'observe un blocage de maturation des mégacaryocytes avec trouble de la thrombocytogénèse.

C - ETUDES IMMUNOLOGIQUES

1) ERYTHROCYTES

- Par définition, le test de Coombs direct érythrocytaire est positif. Son taux, très variable (9) au cours de l'évolution de la maladie, peut atteindre 1/4 000 (10). Dans quelques cas, ce test ne se positive que quelques jours ou semaines après l'apparition de l'anémie. Inversement, il peut être trouvé positif avant tout stigmate clinique d'hémolyse (9, 37).

  Très rarement, la positivité du test de Coombs constitue le seul signe "d'anémie" hémolytique (28, 9, 38). Il peut aussi, transitoirement, se négativer au cours de l'évolution à l'occasion d'une rémission, par exemple. Cependant, comme le montrent les explorations isotopiques, la durée de vie des hématies reste écourtée, signant l'hyperhémolyse.

- Le test de Coombs indirect peut mettre en évidence la présence éventuelle d'auto-anticorps libres.

- Dans les cas où le typage de ces anticorps a pu être effectué, il s'agit toujours d'immunoglobuline G dont la spécificité est variable (anti $\bar{c}$, anti D, anti e, anti nl + anti pdl) (37, 58).

2) PLAQUETTES

Les anticorps anti-plaquettes sont retrouvés dans 50 % à 60 % des cas. Le test de consommation de l'antiglobuline sur les plaquettes peut être positif (15).

3) GLOBULES BLANCS

Dans près de la moitié des cas où il existe une leucopénie, le test de consommation de l'antiglobuline sur les leucocytes est positif (37).

4) AUTRES ANOMALIES

La réaction de Bordet-Wassermann peut être faussement positive (28, 38).

La présence d'autres auto-anticorps est quelquefois observée : anticorps antithyroïdiens (9), anti-muqueuse gastrique (72).

D - EXPLORATIONS ISOTOPIQUES

1) LA DUREE DE VIE DES HEMATIES

est constamment diminuée, de façon importante (9, 10, 38) avec une demi-vie inférieure à quinze jours. Dans l'observation d'Ala (1), en fin d'évolution, la durée de vie des érythrocytes est inférieure à 14 Heures. La sequestration du traceur est le plus souvent splénique ou, plus rarement, mixte : hépatosplénique (9).

2) LE MARQUAGE DES PLAQUETTES

montre aussi un raccourcissement de la durée de vie (demi-vie inférieure à trois jours), au moins pendant les poussées de thrombopénie, avec une sequestration le plus fréquemment splénique (9).

Ces constations ne diffèrent pas de ce qu'on peut observer dans les anémies hémolytiques acquises et dans les purpuras

thrombopéniques idiopathiques et confirment ainsi le caractère périphérique de la destruction.

E - EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

L'examen anatomo-pathologique des pièces de splénectomie, dans le cas où elle a pu être pratiquée, montre les anomalies observées de façon habituelle lors des anémies hémolytiques d'une part (érythrostase, hémosidérose) et des purpuras thrombopéniques d'autre part (hyperplasie des follicules lymphoïdes) accompagnées des éventuels stigmates d'une affection associée.

VII - DIAGNOSTIC

A - IL CONVIENT D'ELIMINER tous les cas où la thrombopénie, avec ou sans purpura, peut s'associer à une anémie hémolytique acquise avec test de Coombs négatif (22).

1) THROMBOPENIE ET ANEMIE HEMOLYTIQUE INFECTIEUSES

- La septicémie à Clostridium Perfringens est l'exemple le plus caractéristique. L'hémolyse aiguë s'accompagne habituellement d'un ictère rapidement intense et d'un tableau de collapsus avec fièvre. La thrombopénie souvent associée semble la conséquence d'une coagulation intravasculaire.
- Les viroses peuvent présenter également une thrombopénie, en particulier : mononucléose infectieuse, hépatite virale.

2) THROMBOPENIE ET ANEMIE HEMOLYTIQUE MECANIQUES "CARDIAQUES"

L'anémie survient dans 50 % des cas lorsque la prothèse intracardiaque est de type Starr-Edwards. La thrombopénie éventuellement associée s'explique uniquement comme l'anémie par un facteur mécanique.

3) THROMBOPENIE ET ANEMIE HEMOLYTIQUE AVEC MICRO-ANGIOPATHIES

- Syndrôme hémolytique et urémique de l'enfant,
- Syndrôme de Moschwitz,
- Eclampsie,
- Collagénose (en particulier le lupus érythémateux disséminé).

4) THROMBOPENIE ET ANEMIE HEMOLYTIQUE DES CANCERS

Généralement, de telles atteintes hématologiques sont associées aux cancers glandulaires (estomac, poumon, prostate, sein, pancréas, etc.).

5) THROMBOPENIE ET ANEMIE HEMOLYTIQUE AU COURS D'AFFECTIONS DIVERSES

- Hypersplénisme
- Sarcoïdose
- Cirrhose hépatique
- Insuffisance rénale chronique ou après transplantation rénale
- Thyroïdite
- Hémopathies : principalement la splénomégalie myéloïde et la leucémie lymphoïde chronique.

6) THROMBOPENIE ET ANEMIE IMMUNO-ALLERGIQUES MEDICAMENTEUSES

- Sulfamides
- Quinine, Quinidine
- Antalgique (antipyrine)

B - IL EXISTE EGALEMENT TOUTE UNE SERIE D'AFFECTIONS ou de circonstances où la thrombopénie est associée à une anémie hémolytique avec test de Coombs positif. On est alors en droit de parler de syndrôme d'Evans secondaire.

1) HEMOPATHIES MALIGNES

a) Lymphomes non hodgkiniens

- Leucémie lymphoïde chronique

- Maladie de Waldenström
- Autres formes de lymphomes non hodgkiniens

b) Maladie de Hodgkin

c) Leucémies aiguës et leucémie myéloïde chronique

2) LES COLLAGENOSES

- Surtout le lupus érythémateux aigü disséminé
- Plus accessoirement : la sclérodermie, la périarthrite noueuse, la dermatomyosite.

3) LES INFECTIONS

- Pneumonie atypique à Mycoplasme
- Viroses : mononucléose infectieuse, oreillons, varicelle, rubéole
- Tuberculose.

4) CAUSES DIVERSES

- Hépatite chronique active
- Syndrôme de Gougerot-Sjögren
- Arthrite rhumatoïde
- Anémie de Biermer
- Thymome
- Sarcoïdose

Il est à noter que toutes ces affections peuvent s'accompagner de désordres immunologiques variés.

5) CAUSES IMMUNO-ALLERGIQUES MEDICAMENTEUSES

La Pénicilline et la Céphalotine peuvent provoquer une thrombopénie et une anémie hémolytique avec test de Coombs direct fortement positif, ne se négativant que plusieurs mois après l'arrêt du traitement en cause.

Mais si ces affections peuvent s'accompagner d'une anémie hémolytique auto-immune et d'une thrombopénie avec ou sans purpura, l'atteinte concomitante ou successive des deux lignées sanguines est exceptionnelle (9).

En fait, il existe peu de cas où cette association, tout en restant rare, peut s'observer. Ce sont :

- les hémopathies malignes d'une part avec essentiellement la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes non hodgkiniens et la maladie de Hodgkin.

- Le lupus érythémateux aigü disséminé d'autre part, qui peut présenter un problème diagnostique difficile. Du fait de son extrême polymorphisme, les signes hématologiques peuvent rester longtemps au premier plan, semblant réaliser une affection primitive. Seuls les examens biologiques pourront les rapporter à leur cause réelle (9).

VIII - TRAITEMENT

L'efficacité des diverses thérapeutiques est difficile à apprécier. Leur prescription s'envisage à des moments très différents de l'évolution, tantôt pour une seule cytopénie, tantôt pour les deux. Nous n'insisterons pas sur les transfusions sanguines, adjuvant important certes surtout lors des crises de déglobulisation, mais qui restent seulement palliatives.

A - CORTICOTHERAPIE

Elle est efficace dans 50 % des cas sur l'hémolyse (37) et dans 15 % des cas seulement, sur la thrombopénie (58), cette dernière réapparaissant à l'arrêt des corticoïdes dans près de 25 % des cas.

B - LA SPLENECTOMIE

- Evans la faisait systématiquement pratiquer chez ses malades. Cependant, elle est actuellement réservée aux seules formes résistantes à la corticothérapie ou présentant l'association des deux cytopénies (9).

- Elle permet d'obtenir de bons résultats sur ces deux altérations hématologiques dans la moitié des cas. Cependant, la splénectomie effectuée lorsqu'une seule de ces cytopénies est présente, n'empêche pas l'apparition de l'autre (37,81).

  En outre, quels que soient les résultats cliniques obtenus, par corticothérapie ou splénectomie, les altérations immunologiques persistent (26, 37, 9).

C - LE TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR

- Il est entrepris soit d'emblée (77, 51), soit plus souvent, après échec de la corticothérapie et de la splénectomie (43, 82).

- Les substances utilisées sont très diverses :

  . Actinomycine C associée à l'irradiation thymique pour Richmond (77)

  . Cyclophosphamide (51)

  . Azathioprine (5, 58, 59)

- Un délai très long de 6 à 20 mois est nécessaire (20, 77) avant l'apparition d'une amélioration stable.

- L'efficacité de cette thérapeutique sur la thrombopénie semble nettement supérieure à celle de la corticothérapie (37). Mais globalement, les bons résultats ne dépassent pas 50 % des cas. En outre, il ne faut pas mésestimer les risques d'ordre hématologique et infectieux qu'elle entraine (1, 59).

IX - EVOLUTION

Elle ne se conçoit que sous traitement et son extrême variabilité est

un des caractères originaux de ce syndrôme.

1) LORSQUE LES DEUX CYTOPENIES se sont manifestées, il est rare qu'elles évoluent parallèlement (30 % des cas environ), se traduisant dans ce cas plutôt sur un mode chronique qu'intermittent (9).

Dans tous les autres cas (10, 9, 28, 85), hémolyse et thrombopénie évoluent chacune pour leur propre compte. Toutes les associations possibles peuvent être rencontrées. Cette dissociation évolutive devient frappante lorsque, à l'extrême, thrombopénie et hémolyse ne sont jamais observées simultanément.

2) L'EVOLUTION GENERALE est habituellement longue, plus de dix ans (9, 37, 58, 85) avec des extrêmes allant de deux mois à 32 ans.

Pourtant, le pronostic reste sombre. La mortalité est de 18 % pour Evans, 25 % pour Brunet.

Les causes du décès se répartissent ainsi (58) :

- Syndrôme anémique = 41 %
- Syndrôme hémorragique = 30 %
- Syndrôme infectieux = 24 %
- Suites de splénectomie = 5 %

X - COMPLICATIONS

Deux grandes sortes de complications peuvent émailler l'évolution du syndrôme d'Evans.

1) LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Dans la grande majorité des cas, il s'agit de pneumopathies graves ou de septicémies presque toujours mortelles (85, 84, 28, 71, 58).

Plus rarement, est signalée la découverte d'une tuberculose pulmonaire ou splénique (28, 32, 58).

Mais il reste difficile de faire la part entre la responsabilité

d'un déficit immun inhérant à ce syndrôme ou une complication du traitement par les corticoïdes ou les immunodépresseurs.

2) LES COMPLICATIONS THROMBO-EMBOLIQUES

Elles sont signalées par plusieurs auteurs (1, 56, 58, 59). Il est cependant difficile de les rattacher directement à la maladie primitive. Il existe en effet, dans la plupart des cas, une pathologie favorisant la survenue de ces complications, telle que les hernies hiatales (59, 58), l'insuffisance cardiaque, rattachée ou non à la corticothérapie, ou le post-partum (56).

MALADIE DE HODGKIN

ET

SYNDROME D'EVANS

L'association de désordres auto-immuns aux syndrômes lymphoprolifératifs est bien connue (7, 15, 43, 60, 70, 82, 84).

L'anémie hémolytique auto-immune est probablement l'exemple-type de tels désordres (26, 39, 43, 47, 53, 70, 84), mais sa fréquence n'en reste pas moins faible : Miller, en 1966, dans une étude portant sur 2 157 malades (1 893 cas de tumeurs solides et 264 cas de lymphomes malins), trouve une anémie hémolytique associée à un lymphome dans environ 5 % des cas, et, à une tumeur solide dans 0,11 % des cas. Jones, en 1973, étudiant 515 lymphomes non hodgkiniens, trouve seulement 1,7 % d'anémie hémolytique auto-immune.

L'association à un purpura thrombopénique "idiopathique" est encore plus rare (25, 20, 8, 46).
Kyle Fink, en 1976, dans une revue de la Littérature anglo-saxonne, et en incluant 5 cas personnels, en découvre 17 cas.
Il est intéressant de noter que la maladie de Hodgkin y tient une grande place puisque 13 malades (soit 76 % des cas) présentent cette affection.
Rudders, en 1972, dans une étude portant sur 134 maladies de Hodgkin, évalue à 1,5 % les cas où on trouve un purpura thrombopénique.
Pour Jones, il n'existe que 0,4 % de lymphomes non hodgkiniens associés à un tel purpura.

Ceci explique le petit nombre d'observations de maladie de Hodgkin associée à un syndrôme d'Evans.

L'analyse des tableaux où ces cas sont réunis (tableaux récapitulatifs n° I, II, III pages 29 à 31) permet de faire plusieurs constatations.

A - FACTEURS ETIOLOGIQUES.

Si l'âge moyen (39 ans) est en accord avec les données de la Littérature (40 % des cas de syndrôme d'Evans entre 30 et 50 ans), il n'en est pas de même pour le sexe.

Nous trouvons, en effet, une forte prédominance masculine (7 hommes pour 2 femmes), alors que Brunet et Hayet s'accordent à dire que les deux sexes sont touchés avec une fréquence égale, et que, selon Maniable, il existe une prédominance féminine (63 % des cas).

B - DATE D'APPARITION DES SYMPTOMES.

1 - Dans 7 cas sur 9, anémie et thrombopénie (avec ou sans purpura) apparaissent de manière concomitante :

a) Chez les malades de Wassermann et de Videbaek :

L'apparition des deux cytopénies précède d'un an le diagnostic de maladie de Hodgkin.
Il faut pourtant faire remarquer que la précession, dans l'observation de Videbaek, est sujette à caution puisque malgré le contexte clinique et biologique évocateur, rapporté par l'auteur, les adénopathies n'ont pas été biopsiées lors de la première hospitalisation.

b) Dans les observations de Eisner (cas n° 7) et de Rudders :

Le syndrôme d'Evans apparaît respectivement 5 mois et 12 mois après le diagnostic de la maladie de Hodgkin.
Chez le malade de Rudders la première manifestation des désordres hématologiques coïncide avec une récidive de la maladie.

c) Chez les malades de Hoffbrand, de Godeau et dans notre observation personnelle :

Le syndrôme d'Evans et la maladie de Hodgkin sont diagnostiqués pratiquement simultanément.

2 - Enfin, dans les deux dernières observations, rapportées par Eisner (cas n° 4) et Cazenave, les cytopénies sont dissociées dans le temps.

a) Chez la malade de Eisner :

Le purpura thrombopénique précède le diagnostic de maladie de Hodgkin de 9 ans. Le premier épisode hémolytique, permettant de poser le diagnostic de syndrôme d'Evans, n'apparaît que 8 ans après la lymphoréticulopathie. Les 17 années séparant les deux manifestations hématologiques ne sont pourtant pas un "record" puisqu'il a déjà été décrit des délais de 22 ans (58).

b) Le malade Cazenave :

Présente de nombreux épisodes hémolytiques avant l'apparition d'un purpura. Ces deux manifestations précèdent la maladie de Hodgkin respectivement de 7 ans 1/2 et de 1 an 1/2. La malade décède à la suite d'une crise de déglobulisation et le diagnostic de maladie de Hodgkin sera uniquement porté à l'autopsie.

C - ETAT DE LA RATE.

La splénomégalie trouvée dans 40 % des cas dans le syndrôme d'Evans, est notée ici 4 fois sur 7; mais il faut bien entendu tenir compte de la maladie sous-jacente qui peut à elle seule en être responsable.

L'envahissement de la rate par le processus hodgkinien est prouvé 4 fois sur les 5 cas où la splénectomie est pratiquée. Comme on l'observe habituellement dans la maladie de Hodgkin (87), il n'y a pas de parallèlisme entre le poids de la rate et son atteinte.

D - DONNEES DES NUMERATIONS GLOBULAIRES ET PLAQUETTAIRES.

1 - Globules rouges :

L'anémie est présente dans tous les cas, sauf dans celui de Godeau où apparaît uniquement une thrombopénie isolée, sans anémie.

Mais Evans et Brunet ont insisté sur le fait que l'association d'une thrombopénie, parfois sans purpura, et d'un test de Coombs direct positif (seule manifestation d'une "anémie" hémolytique auto-immune), entre parfaitement dans le cadre du syndrôme d'Evans.

2 - Réticulocytes :

Le taux des réticulocytes varie de 1,7 à 20,5 %. Les deux pourcentages normaux correspondent aux malades de Godeau (qui ne présentait pas d'anémie) et de Videbaek : dans ce dernier cas, le malade présentait une crise érythroblastopénique prouvée d'une manière directe par un médullogramme ne montrant que 1 % d'érythroblastes, et d'une manière indirecte par un taux de réticulocytes devenant nul alors que l'anémie s'aggravait.

3 - Globules blancs :

Le taux des globules blancs est variable. On note 3 numérations leucocytaires normales, 3 leucopénies et 1 hyperleucocytose modérée. Ces chiffres sont comparables à ceux trouvés dans le syndrôme d'Evans.

4 - Plaquettes :

Le chiffre des plaquettes est dans tous les cas inférieur à 100 000/mm3.
Le médullogramme, lorsqu'il est pratiqué, montre chaque fois une moëlle, où la lignée mégacaryocytaire est riche ou normale, avec, chez notre malade, un blocage de maturation et des troubles de la thrombocytogénèse.

E - ETUDE IMMUNOLOGIQUE.

1 - Tests de Coombs :

Si nous excluons le cas particulier de l'observation de Hoffbrand, qu'il nous a paru légitime de faire entrer dans ce cadre comme nous l'avons expliqué, le test de Coombs direct est positif dans toutes

les observations. Ce critère est d'ailleurs indispensable au diagnostic de syndrôme d'Evans.
Le test de Coombs indirect, qui recherche la présence d'anticorps incomplets libres dans le sérum, pratiqué 6 fois, n'est positif qu'en deux occasions (Eisner - cas n° 4 et 7). Pour Schwartz, la négativation de ce test pourrait correspondre à une diminution de la synthèse des auto-anticorps.

2 - Typage des anticorps :

Effectué à 4 occasions, il montre 3 fois des anticorps de type IgG (à spécificité anti-e pour la malade de Cazenave).
Ceci est parfaitement en accord avec les données de la Littérature (37, 58) : les auto-anticorps sont toujours de type IgG mais de spécificité variable.

3 - Hypogammaglobulinémie :

Dans notre observation, un taux de gammaglobulinémie inférieur ou égal à 10 % a été constaté à plusieurs reprises durant l'évolution.
L'immuno-électrophorèse des protéines sériques montrait une baisse importante des 3 fractions au début.
Puis, les IgM se normalisèrent, mais le taux très inférieur à la normale des IgG et des IgA persista.

Dacie ne reconnait aucun profil électrophorétique particulier aux anémies hémolytiques auto-immunes (14).

De même, Matthews, citant une étude portant sur 38 cas, ne trouve aucune anomalie à l'électrophorèse des protéines sériques, si ce n'est une "tendance générale" à la diminution de l'albumine des alpha-2 et des bêtaglobulines, et à l'augmentation des gamma-globulines (les résultats restant dans les limites de la normale).

D'autre part, si l'électrophorèse est souvent perturbée dans le syndrôme d'Evans idiopathique (58) il s'agit beaucoup plus souvent d'hypergammaglobulinémie 5 fois plus fréquente que l'hypogamma-globulinémie (10 fois / 14 contre 2 fois / 14).

Enfin, dans la maladie de Hodgkin, le déficit de l'immunité humorale est tardif et le taux des immunoglobulines IgG, IgM et IgA reste longtemps normal (93, 49).

Hoffbrand en 1964, publie 3 cas de maladie de Hodgkin associée à une hypogammaglobulinémie et 2 fois à une anémie hémolytique dont le caractère auto-immun n'est pas mis en évidence.
Mais cet auteur reconnaît que l'association de cette diminution du taux des gammaglobulines avec la maladie de Hodgkin est très rare. Lui-même, n'en retrouve aucun cas dans la Littérature.

Schwartz publie une étude portant sur 50 anémies hémolytiques, idiopathiques ou secondaires, avec test de Coombs positif. Il y rapporte le cas d'un homme de 55 ans, ne présentant pas moins de 20 épisodes pneumoniques en 16 ans, chez qui on a diagnostiqué une anémie hémolytique, puis, 2 ans plus tard, une hypogammaglobulinémie à 2 % et un purpura thrombopénique qui a nécessité une splénectomie. Lors de cette dernière, des adénopathies abdominales furent découvertes et biopsiées. Ceci permit de poser le diagnostic de lymphosarcome, la rate étant indemne de tout envahissement.
Cet auteur (84) trouve une hypogammaglobulinémie dans 1/4 des cas d'anémie hémolytique auto-immune et dans près de la moitié des cas où cette même anémie est associée à un lymphome malin dont il ne précise pas le type. Or, il est bien connu (40, 41, 79) que la leucémie lymphoïde chronique, le myélome et les lymphosarcomes sont assez fréquemment associés à une hypogammaglobulinémie.

Ces faits montrent qu'une relation entre la maladie de Hodgkin et l'hypogammaglobulinémie est peu probable.
Cette opinion rejoint celle de Hoffbrand qui a réuni dans une revue de la Littérature 417 observations de maladie de Hodgkin : aucune ne montrait un taux de gammaglobuline inférieur ou égal à 200 mg/100 ml.
Cet auteur, devant la rareté de cette association, pense qu'il faut plutôt rattacher la baisse du taux des gammaglobulines à l'anémie hémolytique.

F - STADES CLINIQUES ET TYPES HISTOLOGIQUES DES MALADIES DE HODGKIN.

Quatre observations seulement indiquent ces précisions.

Si le stade est variable (1 stade II, 2 stades III et 1 stade IV) le type histologique est assez homogène : 3 types cellulaires mixtes et un type impossible à déterminer, celui de notre malade.

A ce propos, il est intéressant de remarquer que, dans les observations où la maladie de Hodgkin s'associe à un purpura thrombopénique sans anémie hémolytique (25, 43, 35, 46, 48, 80, 81), on trouve un stade clinique III et un type cellulaire mixte dans la moitié des cas (Stade II dans 35 % et type scléro-nodulaire dans 40 % des cas).

Pourtant, il est difficile d'en tirer des conclusions, car ces stades cliniques et ces types histologiques sont statistiquement les plus fréquents pour la moyenne d'âge qui nous intéresse (49, 87).

G - TRAITEMENT DES CYTOPENIES.

1 - Les corticoïdes :

Ils ont été utilisés soit en monothérapie, soit associés à une splénectomie ou à une chimiothérapie.

a) Ils sont employés seuls 4 fois :

Dans l'observation de Wassermann le traitement entraine une correction des chiffres des globules rouges et des plaquettes en un mois.
Mais nous ne disposons d'aucune précision sur les doses employées, la durée et la qualité de cette correction, ni sur l'évolution de la maladie de Hodgkin.

Chez le malade de Eisner (cas n° 7), le premier épisode anémique et purpurique se corrige spontanément. Lors du deuxième épisode la corticothérapie agit favorablement sur la thrombopénie, seule présente. Mais le malade décède d'un cancer des voies biliaires.

La malade de Cazenave présente 6 crises de déglobulisation associées par deux fois à un purpura.

Les trois premiers épisodes hémolytiques sont traités avec succès par la Prednisone. Mais les doses employées et les rémissions obtenues sont très variables : de 5 à 40 mg de corticoïdes par jour, les rechutes s'échelonnant de 2 mois 1/2 à 3 ans.
L'apparition d'une thrombopénie fera pratiquer une splénectomie.

Dans l'observation de Godeau, la thrombopénie se corrige environ en un mois, avec une dose de corticoïdes de 1 mg/Kg/jour. La splénectomie est suivie d'une normalisation persistante du taux des plaquettes à 300 000/mm3 (après une ascension transitoire à 700 000/mm3).

b) Corticoïdes associés à la splénectomie :

Lorsque l'anémie s'associe à la thrombopénie, la malade de Cazenave subit une splénectomie.
Mais cette dernière, malgré l'emploi concomitant de corticoïdes, n'empêchera pas la survenue d'un sixième épisode hémolytique et purpurique qui entrainera le décès de la patiente.

c) Corticoïdes associés à la chimiothérapie :

Videbaek entreprend un traitement associant :

- Prednisone (40 mg/jour)
- Cytostatiques : . 6 Mercaptopurine :
  150 mg/jour, puis dose dégressive, pendant environ 3 semaines.
  . Caryolysine * :
  2 cures de 5 mg pendant la première semaine.

Ce traitement induit une bonne rémission hématologique mais 6 mois plus tard, le malade décède.

2 - Radiothérapie :

Eisner obtient la correction de nombreux épisodes hémolytiques chez sa malade (cas n° 4) par irradiations de masses abdominales, associées à la corticothérapie pour les dernières crises de déglobulisation.

La patiente reçoit ainsi près de 10 000 rads en 10 ans.

Trois ans après le dernier épisode, il n'existe plus de signes d'évolutivité de la maladie de Hodgkin ni de manifestations hématologiques.

3 - Les traitements auxquels notre malade a été soumis, ainsi que l'évolution de la thrombopénie, ont été réunis dans le tableau I (page 20).

Mais son analyse permet difficilement d'en tirer des conclusions.

Les corticoïdes, à la dose de 80 mg/jour, pendant le premier mois puis à dose décroissante les 15 jours suivants, ne semblent pas pleinement efficaces puisque le chiffre des plaquettes est encore inférieur à 100 000/mm3 lors de la splénectomie.

Une chute de ce taux (à 12 000/mm3), peu de temps après l'acte chirurgical et l'arrêt de la corticothérapie, montre l'inefficacité de cette splénectomie.

Par la suite, la réponse des thrombopénies à la corticothérapie sera très variable (ceci s'inscrivant bien dans le cadre du syndrôme d'Evans).

La correction des 3 épisodes thrombopéniques suivants nécessite des doses "d'attaque" de 120 mg/jour.

Alors que l'épisode de Janvier 1974, est suivi d'une rechute un mois plus tard malgré 80 mg de Solumédrol* par jour, cette même dose, en décroissance régulière, suffit pour corriger le taux des plaquettes durant la période de Mars à Juin 1974.

De plus, la normalisation du chiffre des thrombocytes, obtenue après la première méningite, se maintient sans dose d'entretien pendant plus de 6 mois, ne rechutant qu'à l'occasion d'un nouvel épisode méningé. Après ce dernier, le taux des plaquettes n'est pas corrigé, durant près de 6 mois, par des doses de corticoïdes variant entre 60 et 30 mg de Solupred par jour.

Pourtant, à partir du 7ème mois, avec des doses de 30 mg, puis, de 10 mg/jour, le chiffre des plaquettes croît régulièrement, dépassant 100 000/mm3, pour ne s'effondrer à nouveau que lors de la dernière méningite qui est fatale au malade.

H - EVOLUTION.

Elle nous est connue pour 7 malades.

Lorsque Eisner (Cas n° 4) et Godeau rapportent leurs observations, leurs malades sont en rémission, tant clinique que biologique, depuis respectivement 3 ans et 1 an.
Toutefois, les tests de Coombs directs et indirects demeurent positifs chez la malade de Eisner.

5 patients décèdent dans des délais allant de 4 mois à 27 mois.

Les causes de décès sont variables :

- La malade de Cazenave est la seule dont la mort soit due directement à une hémolyse.
- On note 2 complications infectieuses : une pneumonie (41) et une méningite à Pneumocoque avec septicémie (observation personnelle).
- C'est un carcinome métastatique des voies biliaires qui provoque le décès du malade de Eisner (cas n° 7).
- Enfin, la cause exacte de la mort est inconnue pour le malade de Videbaek.

Ceci est en accord avec les données de la Littérature dans les cas où un lymphome non hodgkinien ou une maladie de Hodgkin est associé à une anémie hémolytique ou un purpura auto-immun : le plus souvent ces anomalies hématologiques n'aggravent pas le pronostic et la plupart des sujets décèdent d'une généralisation de leur lymphome et/ou d'une complication infectieuse (48, 43, 26).

Bien plus, Eisner rapporte que, comme chez notre malade, la maladie de Hodgkin suit une évolution plutôt favorable. Et il est frappé (tout en reconnaissant que le nombre trop faible de sa série lui interdit d'en tirer des arguments) par le fait que 6 de ses 10 malades, tous de stade clinique III, ont une survie supérieure ou égale à 5 ans.

Au terme de cette étude, nous allons essayer de préciser les rapports existant éventuellement entre l'association d'une anémie hémolytique auto-immune avec une thrombopénie d'une part, et la maladie de Hodgkin d'autre part.

Si, comme Dacie et Dreyfus, nous incluons le syndrôme d'Evans dans le cadre des anémies hémolytiques auto-immunes, dont il est peut être illusoire de vouloir l'isoler, nous pouvons alors reconnaître à ce syndrôme hématologique des formes secondaires et des formes idiopathiques. On peut découvrir, quelquefois, très tardivement (6) une maladie sous-jacente dans 70 % des cas (85).

Il est intéressant de noter que ces pourcentages sont exactement superposables à ceux admis pour les anémies hémolytiques auto-immunes (14, 15, 16, 23) et pour les purpuras thrombopéniques (20).

La nature immunologique des désordres hématologiques de ce syndrôme semble bien être acceptée actuellement (28, 9, 85, 79), le processus immun intéressant chez un même malade les lignées rouge et plaquettaire et même parfois la lignée blanche comme chez notre malade.
Ce fait avait déjà été remarqué par Evans qui évoquait la possibilité d'une "immuno-pancytopénie".

Mais, si la mise en évidence des anticorps érythrocytaires ne pose pas de problème, celle des anticorps anti-plaquettaires et anti-leucocytaires est techniquement plus difficile. Le test de consommation directe de l'antiglobuline (15) sur les plaquettes et les leucocytes peut être positif dans 50 % des cas, alors que les anticorps correspondants ne sont pas mis en évidence.

Rudders, en 1974, insiste sur les travaux de Handin et Stossel (36), sur la recherche du pouvoir opsonisant du sérum. Cette technique montre que les anticorps anti-plaquettes peuvent agir comme des opsonines et donc, permettre et favoriser la phagocytose des plaquettes sensibilisées dans la rate ou d'autres organes du système réticulo-endothélial.

L'association d'anémies hémolytiques et de purpuras auto-immuns aux lymphoréticulopathies a permis d'émettre diverses hypothèses quant au processus physiopathologique.

Pratiquement, toutes les suppositions aboutissent, par différents raisonnements, à la conclusion suivante :
les auto-anticorps mis en cause sont synthétisés par des cellules anormales (6, 8, 55, 60, 70, 84).

Eisner (à partir du fait que les malades hodgkiniens ont une tolérance aux homogreffes supérieure à la normale, et sur l'efficacité de l'irradiation de masses abdominales sur l'anémie hémolytique) pense qu'un clone de cellules immunologiquement compétentes, d'origine néoplasique ou faisant partie de la réaction de défense de l'hôte contre le processus hodgkinien, synthétise des anticorps contre les propres constituants du malade, participant ainsi à une réaction "greffe contre hote".

Par ailleurs, l'apparition d'une affection "auto-immune" (lupus érythématheux aigu disséminé, dermatomyosite, arthrite rhumatoïde, syndrôme de Gougerot-Sjögren, maladie des agglutinines froides, syndrôme de Raynaud) lors de lymphomes malins et de maladie de Hodgkin a été rapportée (60).
Ainsi, l'association du syndrôme d'Evans et de la maladie de Hodgkin pourrait ne représenter qu'un exemple parmi d'autres, bien que plus rare, des relations existant entre cette maladie et certaines affections s'accompagnant d'auto-anticorps.

MALADIE DE HODGKIN
ET
INFECTIONS

I - FACTEURS FAVORISANT L'INFECTION.

L'infection représente une des causes principales de morbidité et de mortalité dans les hémopathies malignes (11). Les malades hodgkiniens sont d'ailleurs très sensibles aux infections, qu'elles soient d'origine virale, bactérienne ou fongique (49, 11, 93). Plusieurs facteurs peuvent s'intriquer et concourir à la survenue de ces complications.

A - L'ETAT IMMUNITAIRE DANS LA MALADIE DE HODGKIN.

La sensibilité des malades hodgkiniens à la tuberculose est classique (49, 93) et diverses surinfections (viroses, mycoses, histoplasmose et cryptococcose) sont également fréquentes.
En revanche, les infections à germes pyogènes, en dehors des complications liées aux traitements aplasiants, ne voient pas leur fréquence augmenter particulièrement (11, 93).
Ces faits suggèrent plus un déficit de l'immunité à médiation cellulaire alors que l'immunité humorale, au moins en début d'évolution, semble conservée (3, 49, 93).

L'atteinte de l'immunité cellulaire est mise en évidence par les modifications de la réponse cutanée à divers allergènes : tuberculine, candidine, antigène ourlien et dinitrochlorobenzène (DNCB).
Le déficit immunitaire humoral, qui ne s'observe le plus souvent qu'à la période terminale (93), est objectivé par une diminution du taux des immunoglobulines sériques.

Fait particulier, chez notre malade, on découvre d'emblée une hypogammaglobulinémie à 8 % portant sur les trois fractions d'immunoglobulines (un taux inférieur à la normale sera retrouvé à plusieurs reprises).

L'intradermo-réaction de tuberculine à 10 unités est négative. Deux mois plus tard, les tests cutanés donneront le résultat suivant :

- Candidine (au 1/1 000e) = +
- Ourlien = ++
- DNCB (100 ϭ) = +

Ces résultats évoquent plus un déficit immunitaire humoral. A ce propos, Aubertin a remarqué que, lors des leucoses chroniques, l'infection semble favorisée pour une part, par l'hypogammaglobulinémie. Les infections fréquentes s'observent en effet chez les patients dont le taux de gammaglobulines est inférieur ou égal à 10 g/L., alors que les sujets peu ou pas infectés présentent des taux supérieurs à 13 g/L.
Il faut cependant noter que l'auteur parle ici de la fréquence et non de la gravité des phénomènes infectieux.

En somme, le type de déficit immunitaire présenté par notre malade, est celui qui s'observe habituellement au cours des lymphomes non hodgkiniens.

B - ROLE DES THERAPEUTIQUES.

Certains auteurs (3, 22) pensent que la chimiothérapie, la corticothérapie et la radiothérapie favorisent indiscutablement les infections.

Mais Casazza minimise le rôle de ces thérapeutiques dans la "prédisposition" de ses malades aux infections.

C - ROLE DE LA SPLENECTOMIE.

L'apparition d'accidents infectieux graves chez les enfants splénectomisés, surtout avant l'âge de cinq ans, est connue (64). Mais ce risque est diversement apprécié chez l'adulte.

D'autres auteurs (44, 63, 74, 75) estiment que, comme chez l'enfant, la splénectomie prédispose l'adulte aux infections sévères. Mais dans la plupart des cas étudiés, l'âge des malades est souvent inférieur à quinze ans.
Des études concernant seulement des adultes (13, 17, 21, 34), il ressort que chez les malades hodgkiniens, le taux de mortalité par infection n'est pas influencé par la splénectomie.

Mais en revanche, la fréquence du zona et de la varicelle s'accroît de façon significative (34). La survenue d'un zona est, en effet, une complication classique dans la maladie de Hodgkin (50, 29), ce qui ne préjuge en rien de sa gravité potentielle.
Notre malade a d'ailleurs présenté une éruption zostérienne qui a évolué vers la généralisation avec une tendance ulcéro-nécrotique. Ces caractères sont liés au terrain néo-plasique, dont la défaillance immunitaire est majorée chez monsieur BER... par la corticothérapie et la chimiothérapie (50), mais ne sont pas dus à la splénectomie (34).

II - LE SYNDROME D'EVANS ET LES INFECTIONS.

Comme nous l'avons signalé, les malades peuvent présenter des complications infectieuses. Celles-ci surviennent même lorsqu'il s'agit d'un syndrôme d'Evans de caractère idiopathique, donc sans maladie sous-jacente pouvant favoriser en elle-même leur survenue.

Ces phénomènes infectieux sont rapportés par de nombreux auteurs (1, 58, 59, 71, 84, 85). Il s'agit fréquemment de pneumopathies graves, mettant parfois en jeu le pronostic vital, et de septicémies plus rares, mais presque toujours mortelles.

Pisciotta cite le cas d'un malade de 38 ans, décédé trois mois et demis après la splénectomie dans un tableau de méningite et pneumopathie, l'autopsie révèlant en outre, un abcès pulmonaire.

III - HODGKIN ET MENINGITES.

Dans notre observation, l'évolution est émaillée de complications infectieuses : trois épisodes méningés dont deux associés à une septicémie, survenus à neuf et dix mois d'intervalle et un zona. Certes, les infections peuvent être fréquentes chez les malades hodgkiniens, mais ces complications apparaissent plutôt dans le dernier quart d'évolution de la maladie (11), et la localisation méningée est rare.
Dans le cas que nous rapportons, non seulement les phénomènes infectieux surviennent très tôt dans l'évolution, mais encore, ils sont exclusivement méningés.

De plus, la présence de Pneumocoque à chacun de ces épisodes, fait reposer d'une manière plus précise, le rôle de la splénectomie dans la survenue de méningite ou de septicémie à Pneumocoque.
Lowdon, en 1966, a suivi pendant cinq ans, les dossiers de 1 167 malades de tous âges splénectomisés pour des causes très diverses. Le taux d'infections probablement imputables à cette splénectomie est de 2 %. Si on tient compte de l'âge, l'infection survient quatre fois plus souvent chez l'enfant (de 0 à 14 ans). Pourtant, si on ne retient, comme lowdon, que les cas où l'infection grave et la splénectomie sont liées avec certitude, soit 7 cas seulement (0,6 %), on trouve trois enfants (7 mois, 2 ans, 3 ans) et quatre adultes (de 55 à 70 ans). Chez les premiers, comme chez les seconds, on trouve deux méningites et une septicémie, toutes deux à Pneumocoque.

Chez l'enfant, le Pneumocoque est le germe le plus fréquemment rencontré (50 % des cas environ) et son tropisme méningé est net (64).
Ramsay, à propos de deux cas de méningite, à Pneumocoque, survenue chez des patients adultes (19 et 22 ans)splénectomisés pour une rupture traumatique et un purpura thrombopénique idiopathique, trouve dans une revue de la Littérature 38 cas de septicémies à Pneumocoque survenues chez des adultes (21 cas dont l'âge est supérieur à 20 ans) splénectomisés pour des causes diverses.

Il en conclut que le risque d'infection grave à Pneumocoque est également à redouter chez les adultes, quoique moindre chez l'enfant.

Si on peut discuter la réalité du rôle de la splénectomie comme facteur supplémentaire favorisant l'infection, à côté du terrain hodgkinien, du déficit immunitaire, des thérapeutiques et de l'hypogammaglobulinémie, ces faits ne sauraient être tenus comme seuls responsables de la succession de trois épisodes méningés. D'autant plus que ces accidents évolutifs surviennent chez un malade ayant dans ses antécédents deux méningites cérébro-spinales présentées dix ans et deux ans avant la première hospitalisation.

Si la première méningite cérébro-spinale présentée en 1964 par monsieur BER... lors de son service militaire peut être qualifiée de "banale" quant à ses circonstances étiologiques, la deuxième est déjà suspecte : elle est, en effet, survenue un an après une ponction traumatisante des sinus frontaux.

A partir de son hospitalisation en Novembre 1973, les épisodes méningés se succèderont à un intervalle de neuf ou dix mois. On peut donc, en excluant le premier épisode à méningocoque en 1964, admettre qu'il y a eu quatre méningites récidivantes selon les critères classiques (18, 19, 4).

- Intervalle libre supérieur à un mois entre le traumatisme crânien et le premier épisode méningé (la ponction des sinus a eu lieu un an avant la deuxième méningite cérébro-spinale).
- Episodes itératifs.
- Et éloignés entre eux de plus d'un mois.

Le tableau clinique des méningites récidivantes ne se distingue de celui des autres méningites purulentes que par son aspect souvent caricatural et véritablement stéréotypé (18, 19, 4).

Or, la symptomatologie présentée à plusieurs reprises par notre malade est typique. Si on ne retrouve ni la notion de rhinorrhées intermittentes ni de rhinorrhée purulente précédent l'infection méningée, c'est que ces signes sont loin d'être constants. En revanche, le début est chaque fois brutal avec coma plus ou moins profond et prolongé.

Le syndrôme infectieux est sévère, accompagné lors du deuxième et du dernier épisode, d'un collapsus traduisant probablement l'ampleur de la septicémie affirmée par les hémocultures.

Le syndrôme méningé est net avec une raideur de la nuque quelquefois invincible. Des signes neurologiques, présents habituellement dans 70 % des cas (4) ont été retrouvés chez notre malade, en particulier, les signes de localisation tels que la présence d'un signe de Babinski unilatéral, ou, une paralysie du moteur oculaire externe gauche (ces signes n'ayant d'ailleurs aucune valeur diagnostique ni pronostique).

Classiquement, la ponction lombaire ramène un liquide louche ou purulent avec une hypercytose variant de 700 à 11 000 éléments/mm3 (4), une hyperalbuminorachie souvent à plus de 2 g/L., atteignant parfois 10 g/L. et une hypoglycorachie marquée (souvent inférieure à 0,25 g/L.). Chez monsieur BER..., les ponctions lombaires n'ont jamais été si démonstratives. On a noté une fois une hypercytose 16 éléments/mm3, une hypoglycorachie à 0,25 g/L. et une hyperalbuminorachie à 0,60 g/L.

En fait, en dehors de leur caractère itératif, c'est la bactériologie qui fait l'individualité des méningites récidivantes. En effet, dans les 60 % des cas où la bactériologie est positive (à la culture du liquide céphalo-rachidien ou à l'hémoculture) on trouve neuf fois sur dix un Pneumocoque (19). Or, ce germe a été mis en évidence lors des trois derniers épisodes méningés : une fois à l'hémoculture, une fois dans le liquide céphalo-rachidien et une fois simultanément à l'hémoculture et à la culture du liquide céphalo-rachidien.

De plus, si des méningites surviennent dans l'évolution de la maladie de Hodgkin (3, 68), les germes sont particuliers : le Listéria monocytogène représente en effet l'étiologie la plus fréquente (39,6 %) alors que le Pneumocoque n'est habituellement rencontré que dans 14,5 % des cas. Les mycoses (candidoses et cryptococcoses) et les parasitoses (histoplasmose) représentent également des étiologies non négligeables chez les hodgkiniens (3, 68).

Il faut pourtant souligner que les deux premiers épisodes méningés ne possèdaient pas le caractère bactériologique original des méningites récidivantes.
En effet, la méningite survenue en 1972, considérée comme le premier épisode de la série, était cérébro-spinale. Mais si le Pneumocoque est, de loin, le germe le plus fréquemment retrouvé, il n'est pas exclusif. Le méningocoque est le deuxième germe par ordre de fréquence avec un taux de 4,5 % (19).
Lors de la deuxième méningite présentée en Juillet 1974, on isole le Pneumocoque dans les hémocultures. Mais le liquide céphalo-rachidien purulent à la troisième ponction lombaire met en évidence trois germes alors que les deux ponctions pratiquées sept jours et cinq jours auparavant présentaient un liquide céphalo-rachidien dont la culture était négative.

Les trois germes trouvés sont :

- Un Staphylocoque non pathogène, qu'on peut considérer comme une souillure.
- Un Entérocoque, germe mis en évidence par ailleurs une semaine auparavant par un prélèvement nasal.
- Un Klebsiella pneumoniae.

Or, les associations de germes ne sont jamais rencontrées dans les méningites récidivantes (4).

Plusieurs arguments peuvent faire admettre la responsabilité du Streptocoque. Ce germe est le troisième par ordre de fréquence après le Pneumocoque et le Méningocoque (19).

Un prélèvement nasal avait identifié un Entérocoque une semaine auparavant. Enfin, l'hyperleucocytose à plus de 30 000 éléments/mm3 et l'hyperthermie à 40° évoquent la responsabilité d'un germe Gram positif et non pas d'une Entérobactérie.

En revanche, le collapsus observé à l'entrée est plus fréquent lors d'infection à germe Gram négatif. Mais un syndrôme infectieux grave, quel que soit le germe, peut s'accompagner de collapsus. D'ailleurs, le dernier épisode méningé et septicémique était à Pneumocoque, or il a débuté par un état de choc avec collapsus.

Enfin, le début avec coma, syndrôme infectieux sévère et surtout les hémocultures positives, sont en faveur de l'étiologie pneumococcique malgré la négativité des cultures du liquide céphalo-rachidien. En effet, le germe n'est pas identifié dans 40 % des cas (18, 19, 4). Il faudrait alors admettre l'éventualité d'une méningite d'inoculation. La première ponction lombaire montrait déjà un Staphylocoque non pathogène, considéré comme une souillure du liquide céphalo-rachidien, qui pourrait être en rapport avec un défaut d'asepsie.

Le caractère récidivant des méningites étant admis, la nature du traumatisme crânien est pour le moins inhabituelle si on admet qu'il s'agit de la ponction des sinus frontaux. Mais la localisation habituelle des brèches ostéo-méningées (19, 4) corrobore cette hypothèse. Les fractures siègent en effet pour 65 % (19) au niveau de l'étage antérieur de la base du crâne. Les os, minces et fragiles, sont en relation avec des cavités : fosses nasales, sinus frontaux, ethmoïdaux et sphénoïdaux. C'est, là aussi, que la dure-mère est la plus adhérente. La fracture à ce niveau peut donc entrainer une déchirure de la dure-mère. Ainsi, la brèche ostéo-méningée est constituée et elle persiste car la cicatrisation, tant du point de vue osseux que méningé, est insuffisante pour l'obturer de manière parfaite et durable (4).
Certes, ni les radiographies du crâne, ni les radiotomographies du massif facial n'ont mis cette brèche en évidence. Mais, on sait qu'elles peuvent être mises en défaut (19, 4). En outre, il n'y a pas eu d'intervention chirurgicale, et, l'autopsie n'a pu être

pratiquée.
Mais une cisternographie isotopique pratiquée peu après l'épisode méningée de Juillet 1974 est fortement en faveur de la brèche puisque, outre une diffusion lente du traceur radio-actif, due à la méningite récente, elle montre une activité nasale et frontale anormalement élevée aux mesures externes.

EN RESUME :

Plusieurs conditions pouvant favoriser la survenue de phénomènes infectieux, se trouvaient réunies chez ce malade :

- Le terrain hodgkinien et son classique déficit immunitaire, essentiellement d'ordre humoral, comme semble le montrer l'hypogammaglobulinémie, sont des facteurs certains.
- Le rôle de la splénectomie et de la corticothérapie peut également se discuter.

La brèche ostéo-méningée, fortement suspectée sinon prouvée, a représenté un point d'appel particulier focalisant, en quelque sorte, les infections vers le secteur méningé.

C O N C L U S I O N

La présence exceptionnelle chez un même malade, d'une maladie de Hodgkin, d'un syndrôme d'Evans et de méningite récidivante nous a amené à étudier ces trois aspects.

La maladie de Hodgkin, dans notre observation, présente sur le plan biologique peu de signes inflammatoires (α_2 globuline normale, vitesse de sédimentation à 2 mm) au début de son évolution. Mais, sur le plan anatomo-pathologique, elle apparaît indiscutable, avec la présence de cellules de Sternberg à l'examen histologique de la pièce de splénectomie.

Le syndrôme d'Evans est constitué par l'association d'une anémie hémolytique avec test de Coombs direct positif et d'un purpura thrombopénique. Son caractère exclusivement idiopathique peut-il être remis en question ? Nous avons, en effet, retrouvé dans la littérature huit observations où, comme dans la nôtre, on peut incriminer comme étiologie, une maladie de Hodgkin.

La méningite purulente récidivante possède les caractères cliniques et biologiques classiques : trois épisodes bruyants où on retrouve deux fois le Pneumocoque dans le liquide céphalo-rachidien. Le déficit immunitaire induit par la maladie de Hodgkin semble être un facteur favorisant à côté duquel on peut discuter le rôle de la splénectomie et de la corticothérapie. Le décès du malade, survenu au cours de sa cinquième meningite, ne nous a pas permis de faire la preuve d'une brèche ostéo-méningée fortement soupçonnée par une cisternographie isotopique.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 3 février 1977

Le Doyen,

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALA (F.A.), SHEARMAN (D.J.C.)
A case of acquired hemolytic anemia, thrombocytopenia and Landry-Guillain Barre syndrom.
Acta Haematol., 1965, 34, 361.

2 - AMMANN (A.J.)
Letter to editor
Ann. Intern. Med., 1973, 78, 151.

3 - AUBERTIN (J.), LENG (B.), LACUT (J.Y.), JAUBERT (D.)
Méningites bactériennes et hémopathies malignes
Med. et Hyg., 1974, 1089, 235-237.

4 - AUBIN (B.)
Méningites récidivantes post-traumatiques
(Thèse : Méd. : Dijon : 1973, 49)

5 - BALSAMO (V.), MANCUSO (G.), MACAIONE (D.)
Considerazioni su di un caso di sindrome di Fisher-Evans
Minerva Pediatr., 1975, 27, 583-585.

6 - BEN-ISHAY (D.), FREUND (M.), GROEN (J.J.)
A case of autoimmune hemolytic anemia with circulating cold agglutinins presenting for many years as "hypersplenism" and terminating in leukemia.
Blood, 1963, 22, 100.

7 - BOUSSER (J.), LECONTE DES FLORIS (R.), CHRISTOL (D.), ROUSERE (J.)
Les anémies hémolytiques à autoanticorps symptomatiques de lymphomes malins.
Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 2537-2542.

8 - BOWDLER (A.J.), GLICK (M.B.)
Autoimmune hemolytic anemia as the herald state of Hodgkin's disease
Ann. Intern. Méd., 1966, 65, 761-767.

9 - BRUNET (P.), NAJEAN (Y.), BERNARD (J.)
Etude de 10 cas d'association d'anémie hémolytique idiopathique immunologique et de purpura thrombopénique.
Sem. Hôp. Paris, 1964, 40, 294-302.

10 - BRUNNER (H.E.), FRICK (P.G.)
Simultane thrombopenische purpura und autoimmune hämolytische anämie.
Dtsch. Med. Wochenschr., 1962, 87, 1002-1005.

11 - CASAZZA (A.R.), DUVALL (C.P.), CARBONE (P.P.)
Summary of infections complications occuring in patients with Hodgdin's disease
Cancer. Res., 1966, 26, 1290-1296.

12 - CAZENAVE (J.P.), GAGON (J.A.), GIROUARD (E.), BASTARACHE (A.)
Autoimmune hemolytic anemia terminating seven years later in Hodgkin's disease.
Can. Med. Assoc. J., 1973, 109, 748-752.

13 - CORMIA (F.E.), CAMPOS (L.T.)
Infections after splenectomy
Ann. Intern. Med., 1973, 78, 149-150.

14 - DACIE (J.U.)
The hemolytic anemias : congenital and acquired. Part II. The autoimmunes anemias
2nd ed. Churchill, Londres, 1962.

15 - DAUSSET (J.), COLOMBANI (J.)
The serology and the prognosis of 128 cases of autoimmune hemolytic anemia.
Blood, 1959, 14, 1280-1281.

16 - DAUSSET (J.), MALINVAUD (G.)
Les anémies hémolytiques acquises avec autoanticorps. Evolution, pronostic et traitement d'après l'étude de 54 cas.
Sem. Hôp. Paris, 1954, 54-55, 3130-3137.

17 - DESSER (R.K.), ULTMANN (J.E.)
Risk of severe infection in patients with Hodgkin's disease or lymphoma after diagnostic laparotomy and splenectomy.
Ann. Intern. Med., 1972, 77, 143-146.

18 - DESTAING (F.), BOULOUIS (D.), SOICHOT (P.), CARLI (H.), KLEPPING (Cl)
Méningites purulentes récidivantes à propos de deux cas.
Lyon Méd., 1972, 228, 545-546.

19 - DESTAING (F.)
Méningites purulentes récidivantes. Entretiens de Bichat - Octobre 1973
Sem. Hôp., 1973, 49, 1760-1762.

20 - DOAN (C.A.), BOURONCLE (B.A.), WISEMAN (B.K.)
Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura ; clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years.
Ann. Intern. Med., 1960, 53, 861-876.

21 - DONALDSON (S.S.), MOOR (M.R.), ROSENBERG (S.A.), VOSTI (K.L.)
Characterization of postoplenectomy bacteremia among patients with and without lymphoma.
N. Engl. J. Med., 1972, 287, 69-71.

22 - DREYFUS (B.)
Le sang.
In Pathologie Médicale/publ. sous la dir. de PASTEUR VALLERY-RADOT, HAMBURGER (J.), LHERMITTE (F.).
Paris : Flammarion Médecine, 1975.

23 - DREYFUS (B.), ROCHANT (H.), SULTAN (C.)
Anémies hémolytiques par autoanticorps. Etude clinique.
Rev. Prat. Paris, 1967, 17, 2415-2429.

24 - DUHAMEL (G.)
Les techniques de recherche des causes d'une hémolyse. II : causes extra corpusculaires.
Concours Méd., 1972, 94, 8567-8570.

25 - DURIEZ (R.), DALY (J.P.), LAURENS (A.), JEANNETON (C.), SCHWARTZ (J.) THEVENOT (J.), MONNIER (A.), DESBRURES (Y.).
Purpura thrombopénique et maladie de Hodgkin
Ann. Méd. Interne, 1975, 126, 823-827.

26 - EISNER (E.), LEY (A.), MAYER (K.)
Coombs' positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med., 1967, 66, 258-273.

27 - EVANS (R.S.), DUANE (R.T.)
Acquired hemolytic anemia. I. The relation of erythrocyte antibody to activity of the disease. II. The signifiance of thrombocytopenia and leukopenia.
Blood, 1949, 4, 1196.

28 - EVANS (R.S.), TAKAHASHI (K.), DUANE (R.T.), PAYNE (R.), CHI-KONG-LIU
Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia
Arch. Intern. Med., 1951, 87, 48-65.

29 - FARGEOT (P.)
Varicelle et zona au cours de la maladie de Hodgkin.
(Thèse : Méd. : Dijon, 1976, 74).

30 - FISHER (J.A.)
The cryptogenetic acquired hemolytic anaemia
Quart. J. Med., 1947, 16, 245.

31 - FROTTIER (J.)
Les méningites purulentes de l'adulte
Concours Méd., 1975, 97, 5573-5585.

32 - GLEDHILL (R.C.), SHILLITOE (A.J.)
Purpura and amyloidosis in Hodgkin's disease.
Br. Med. J., 1952, 1, 1336-1337.

33 - GODEAU (P.), GUILLEVIN (L.), de SAXCE (H.), LE PORRIER (M.)
Purpura thrombopénique révélateur de la maladie de Hodgkin
Sem. Hôp. Paris, 1975, 51, 2401-2405.

34 - GOFFINET (D.R.), GLATSTEIN (E.J.), MERIGAN (T.C.)
Herpes Zoster - Varicella infections and lymphoma.
Ann. Intern. Med., 1972, 76, 235-240.

35 - HAMILTON (P.J.), DAWSON (A.A.)
Thrombocytopenic purpura as the sole manifestation of a recurrence of Hodgkin's disease.
J. Clin. Pathol., 1973, 26, 70-72.

36 - HANDIN (R.I.), STOSSEL (T.P.)
Phagocytosis of antibody - coated platelets by human granulocytes.
N. Engl. J. Med., 1974, 290, 989-993.

37 - HAYET (M.)
Les anémies hémolytiques acquises : le syndrôme d'Evans
Encycl. Méd. Chir., Paris, Sang, 6 - 1975 - C, 13006 D20.

38 - HECK (J.), GEHRMANN (G.)
Problems in Evans' syndrom. Clinical and nuclear medecine studies
Dtsch. Med. Wochenschr., 1973, 98, 1163-1168.

39 - HOERNI (M.B.)
Anemia in Hodgkin's disease general review.
Bordeaux Méd., 1971, 4, 3185-3192.

40 - HOFFBRAND (B.I.)
Hemolytic anemia in Hodgkin's disease with in immunoglobuline deficiences
Br. J. Cancer, 1964, 18, 98-101.

41 - HOFFBRAND (B.I.)
Hodgkin's disease and hypogamma globulinemia - A rare association
Br. Med. J., 1964, 5391, 1156-1158.

42 - HOMBERG (J.C.), CARTRON (J.), SALMON (C.)
Etude immunologique des anémies hémolytiques autoimmunes (intérêt de l')
Rev. Prat. Paris, 1971, 21, 1357-1375.

43 - JONES (S.E.)
Autoimmune disorders and malignant lymphoma
Cancer, 1973, 31, 1092-1098.

44 - KARATZAS (N.B.)
Fatal pneumococcal septicemia after splenectomy
Br. Med. J., 1966, 2, 1500-1501.

45 - KARPATKIN (S.), SISKIND (G.W.)
In vitro detection of platelet antibody in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and sytemic lupus erythematosus.
Blood, 1969, 33, 795-812.

46 - KHILANANI (R.), AL-SARRAF (M.)
The association of autoimmune thrombocytopenia and Hodgkin's disease
Oncology, 1973, 28, 238-245.

47 - KYLE (R.A.), KIELY (J.M.), STICKNEY (J.M.)
Acquired hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia and lymphomas
Arch. Intern. Med., 1959, 104, 61-67.

48 - KYLE FINCK (M.D.), AL-MONDHIRY (H.)
Idiopathic thrombocytopenic purpura in lymphoma
Cancer, 1976, 37, 1999-2004.

49 - LAGARDE (C.), CHAUVERGNE (J.), HOERNI (B.)
La maladie de Hodgkin
Paris : Masson, 1971.

50 - LAMBARE (A.)
Aspects cliniques et thérapeutiques particuliers de la varicelle et du zona chez les malades atteints d'affection maligne
(Thèse : Méd. : Dijon, 1973, 11).

51 - LAROS (R.K.), PENNER (J.A.)
"Refractory" thrombocytopenic purpura treated successfully with cyclophosphamide
JAMA, 1971, 215, 445-449.

52 - LEBON (P.)
Les anémies hémolytiques acquises
Concours Méd., 1970, 92, 8716-8730

53 - LEDERLIN (P.) et (A.P.)
Les anémies hémolytiques autoimmunes au cours des hémopathies (60 observations)
Ann. Méd. Nancy, 1971, 15, 11-19.

54 - LEVIN (S.), NELSON (K.E.), SPIES (H.W.), LEPPER (M.H.)
Pneumococcal meningitis : the problem of the unseen cerebrospinal fluid leak
Amer. J. Med. Sci., 1972, 264, 319-327.

55 - LEWIS (F.B.), SCHWARTZ (R.S.), DAMESHEK (W.)
X-radiation and alkylating agents as possible "trigger" mechanism in the autoimmune complications of malignant lymphoproliferative disease
Clin. Exp. Immunol., 1966, 1, 3, 11.

56 - LONGPRE (B.), COUSINEAU (L.), LOSITO (R.)
Association du syndrôme d'Evans et de la grossesse
Union. Med. Can., 1970, 99, 1825-1827.

57 - LOWDON (A.G.), STEWART (R.M.), WALKER (W.)
Risk of serious infection following splenectomy
Br. Med. J., 1966, 1, 446-450.

58 - MANIABLE (A.)
Le syndrôme d'Evans
(Thèse : Méd. : Rouen, 1974, 344).

59 - MATTHEWS (R.J.)
Idiopathic autoimmune hemolytic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura associated with diffuse hypergammaglobulinemia amyloidosis, hypoalbuminemia and plasmocytosis.
Am. J. Med., 1965, 39, 972-984.

60 - MILLER (D.G.)
The association of immune disease and malignant lymphoma
Ann. Intern. Med., 1967, 66, 507-521.

61 - NAJEAN (Y.), LARRIEU (M.J.), BERNARD (J.)
Etude de la durée de vie des plaquettes par la méthode de marquage au radio-chrome
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol., 1959, 4, 1071.

62 - NEEDLEMAN (J.)
Letter to editor
Ann. Intern. Med., 1973, 78, 150-151.

63 - NIXON (D.W.), AISENBERG (A.C.)
Fatal haemophilus influenzae sepsis in an asymptomatic splenectomised Hodgkin's disease patient
Ann. Intern. Med., 1972, 77, 69-71.

64 - ORSINI (A.), PIERRON (H.)
Le risque infectieux chez l'enfant splénectomisé
Gaz. Méd. Fr., 1974, 81, 783-794.

65 - OTTO (H.)
Evans' syndrom
Z. Aerztl. Fortbild. (Jena), 1970, 64, 259-261.

66 - PAULUS (J.M.)
Platelet size in man
Blood, 1975, 46, 321-336.

67 - PAYET (M.), SANKALE (M.), LINHARD (J.), MOULANIER (M.), ROUMETZ (J.)
Ictère hémolytique prémonitoire d'une maladie de Hodgkin chez un africain
Presse Méd., 1964, 72, 1665-1666.

68 - PERDRIEL (J.L.)
Les complications neuro-méningées au cours de la maladie de Hodgkin
(Thèse : Méd. : Rennes : 1974, 117).

69 - PIGUET (H.), HOMBERG (J. Cl), HAYET (M.)
Les anémies hémolytiques acquises
Encycl. Méd. Chir., Paris, Sang, 1-1970, 13006 D-20.

70 - PIROFSKY (B.)
Autoimmune hemolytic anemia and neoplasia of the reticulo endothelium
Ann. Intern. Med., 1968, 68, 109-121.

71 - PISCIOTTA (A.V.)
Clinical and laboratory correlation in severe autoimmune hemolytic anemia
Arch. Intern. Med., 1959, 104, 264-276.

72 - PONT (J.), DIETERLEN (M.), BOST (M.), BACHELOT(C.), BLAUDOURG (A.)
Anémie hémolytique à autoanticorps, thrombopénie, gastrite atrophique avec anticorps anti-estomac chez une enfant de douze ans.
Pédiatrie, 1972, 27, 417-422.

73 - PRAUD (E.)
Méningites à pneumocoques
Rev. Prat., 1971, 21, 591-599.

74 - RAMSAY (L.E.), BOUSKILL (K.C.)
Fatal pneumococcal méningitis in adults following splenectomy : two cases reports and a review of the litterature
J. R. Nav. Med. Serv., 1973, 59, 102-114.

75 - RAVRY (M.), MALDONADO (N.), VELEZ-GARCIA (E.), MONTALVO (J.), SANTIAGO (P.J.)
Serious infection after splenectomy for the staging of Hodgkin's disease
Ann. Intern. Med., 1972, 77, 11-14.

76 - RAZIS (D.U.), DIAMAND (H.D.), CRAVER (L.E.)
Hodgkin's disease associated with other malignant tumors and certain neoplasic diseases
Am. J. Med. Sci., 1959, 238, 327-355.

77 - RICHMOND (J.), WOODRUFF (M.F.A.), CUMMING (R.A.), DONALD (K.W.)
Idiopathic thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia treated by thymic irradiation and by administration of Imura and Actinomycin C.
Lancet, 1963, 11, 125-128.

78 - ROBERTS (G.T.)
Postsplenectomy sepsis due to influenzal viremia and pneumococcemia
Can. Med. Assoc. J., 1976, 115, 435-437.

79 - RODRIGUEZ CUARTERO (A.), PEREZGALVEZ (N.), PELAEZ REDONDO (J.)
Sindrome de Evans como expression fundamental de un reticulosarcoma
Rev. Clin. Esp., 1975, 137, 165-169.

80 - RUDDERS (R.A.), AISENBERG (A.C.), SCHILLER (A.L.)
Hodgkin's disease presenting as "idiopathic" thrombocytopenic purpura
Cancer, 1972, 30, 220-230.

81 - RUDDERS (R.A.)
Autoimmune thrombocytopenic purpura in Hodgkin's disease
N. Engl. J. Med., 1974, 291, 49-50.

82 - SACKS (P.V.)
Autoimmune hematologic complications in malignant lymphoproliferative disorders
Arch. Intern. Med., 1974, 134, 781-783.

83 - SALVIOLI (J.E.)
Disseminated intravascular coagulation and hemolytic anemia (special reference to Evans'syndrom).
Rev. Clin. Esp., 1973, 129, 303-308.

84 - SCHWARTZ (R.S.), COSTEA (N.)
Autoimmune hemolytic anemia : clinical correlation and biological implications
Semin. Hematol., 1966, 3, 2-26.

85 - SILVERSTEIN (M.N.), HECK (F.J.)
Acquired hemolytic anemia and assiociated thrombocytopenic purpura with special reference to the Evans' syndrom.
Mayo. Clin. Proc., 1962, 37, 122-128.

86 - SILVERSTEIN (M.N.), AARO (L.A.), KEMPERS (R.D.)
Evans' syndrom and Pregnancy
Am. J. Med. Sci., 1966, 252, 911.

87 - TEILLET (F.), WEISGERBER (C.)
Maladie de Hodgkin : anatomo-pathologie
Encycl. Méd. Chir., Paris, Sang, 1-1974, 13030 B-40.

88 - VIDEBAEK (A.)
Autoimmune hemolytic anemia in some malignant systemic diseases
Acta. Med. Scand., 1962, 171, 463-476.

89 - VILAS V. LIKHITE (M.D.)
Immunological impairment and susceptibility to infection after splenectomy
JAMA, 1976, 236, 1376-1377.

90 - WAGENER (D.J.I.), GEESTMAN (E.), BORGONJEN (A.), HAANEN (C.)
The influence of splenectomy on cellular immunologic parameters in Hodgkin's disease
Cancer, 1976, 37, 2212-2219.

91 - WASSERMANN (L.R.), STATS (D.), SCHWARTZ (L.)
Symptomatic and hemopathic hemolytic anemia
Am. J. Med., 1955, 18, 961.

92 - WAUGH (T.R.)
Acquired hemolytic jaundice in a woman previously splenectomized for essential thrombocytopenia
Folia Hoemat., 1932, 48, 248.

93 - WEISGERBER (Ch.), TEILLET (F.)
L'état immunitaire dans la maladie de Hodgkin
Encycl. Med. Chir., Paris, Sang, 1-1974, 13030 B-30.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION..... 1

MATERIEL D'ETUDE..... 3

I - OBSERVATION PERSONNELLE..... 4

II - OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE..... 21

SYNDROME D'EVANS..... 32

MALADIE DE HODGKIN ET SYNDROME D'EVANS..... 46

MALADIE DE HODGKIN ET INFECTIONS..... 59

I - FACTEURS FAVORISANT L'INFECTION..... 60

II - SYNDROME D'EVANS ET LES INFECTIONS..... 62

III - HODGKIN ET MENINGITES..... 63

CONCLUSION..... 69

BIBLIOGRAPHIE..... 71